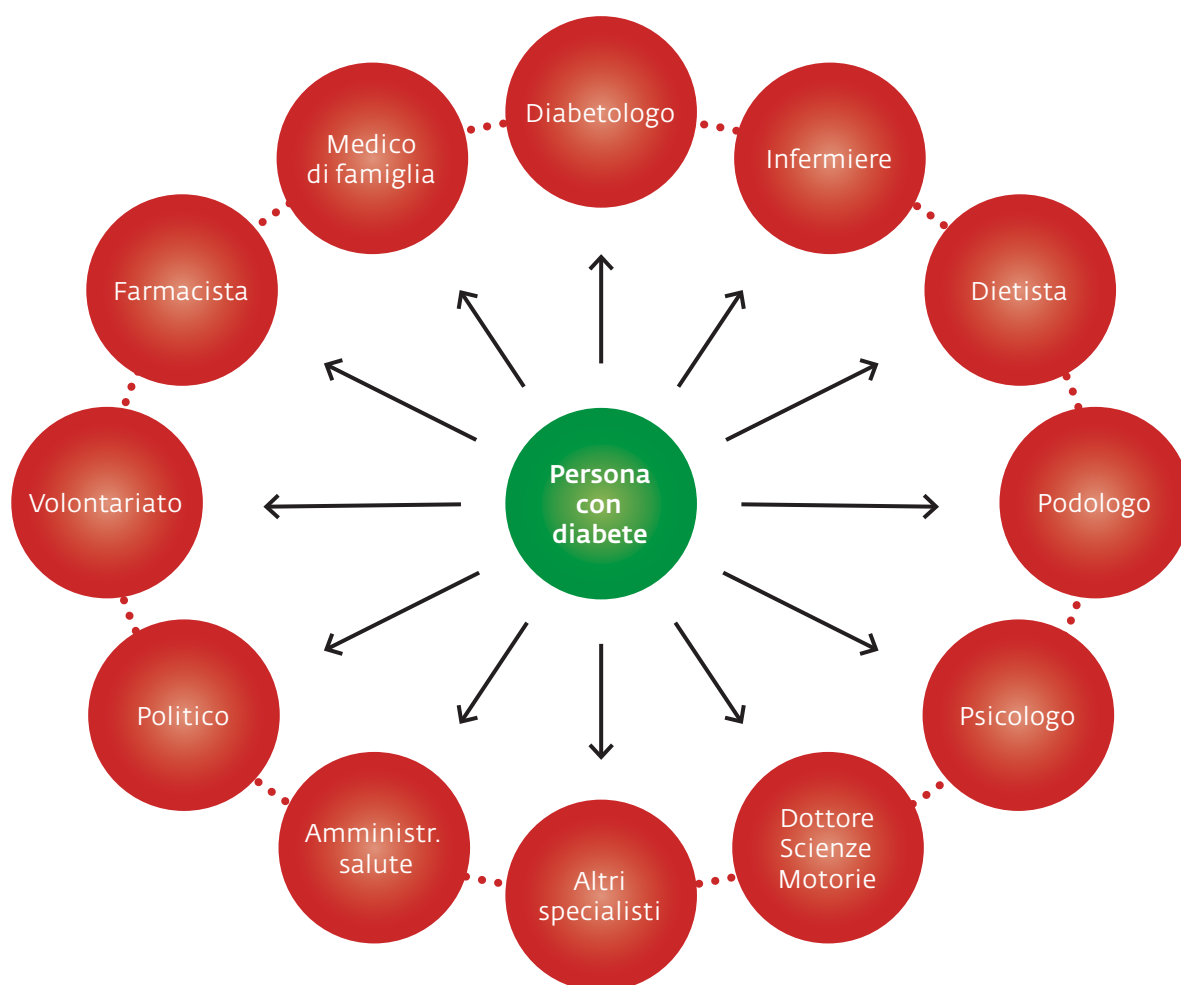


Il diabete in Italia

a cura di Enzo Bonora e Giorgio Sesti





Il diabete in Italia

a cura di Enzo Bonora e Giorgio Sesti

Bononia University Press

Bononia University Press
Via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna
tel. (+39) 051 232 882
fax (+39) 051 221 019

www.buonline.com
e-mail: info@buonline.com

© 2016 Bononia University Press
Tutti i diritti riservati
ISBN 978-88-6923-146-9

Impaginazione: Design People (Bologna)

Stampa: Grafiche MDM (Forlì)

Prima edizione: aprile 2016

Sommario

- 7 Presentazione, *Enzo Bonora e Giorgio Sesti*
- 9 Impatto socio-sanitario del diabete
Enzo Bonora
- 13 Epidemiologia del diabete
Cristina Bianchi, Elisa Rossi, Roberto Miccoli
- 21 La mortalità totale e cardiovascolare nel diabete
Isabella Pichiri, Giovanni Targher, Giacomo Zoppini
- 29 Costi diretti del diabete in Italia
Eva Pagano, Graziella Bruno
- 35 Il Piano Nazionale sul Diabete e la programmazione sanitaria per l'assistenza diabetologica
Paola Pisanti
- 43 Programmi di prevenzione del diabete e delle sue complicanze
Roberto D'Elia, Valeria Mastrilli, Daniela Galeone, Ranieri Guerra
- 49 Il diabete nell'ambulatorio del medico di Medicina Generale
Claudio Cricelli, Gerardo Medea
- 59 La rete diabetologica italiana
Concetta Irace, Antonio C. Bossi
- 67 Esperienze di gestione integrata ospedale-territorio
Loris Confortin, Agostino Consoli
- 77 La persona con diabete in ospedale
Laura Sciacca
- 85 Accesso all'innovazione terapeutica
Silvia Miriam Cammarata, Michele Marangi, Giacomo Capone, Mario Melazzini, Luca Pani
- 93 L'associazionismo in diabetologia
Albino Bottazzo, Giovanni Lamenza, Rita Lidia Stara
- 101 Diabete e lavoro
Ivo Iavicoli, Luisella Vigna, Roberto Trevisan, Giovanni Mosconi
- 107 Formazione e aggiornamento in diabetologia
Raffaella Buzzetti, Simona Zampetti, Alfonso Bellia, Davide Lauro
- 117 La ricerca scientifica italiana in diabetologia
Stefano Del Prato
- 129 Comunicazione, divulgazione e fund raising in diabetologia
Gian Pio Sorice, Andrea Giaccari

- 135 Consulenza genetica e diabete
Fabrizio Barbetti, Raffaella Buzzetti, Franco Cerutti, Massimiliano Copetti, Marco Dauriz, Giuseppe Penno, Vincenzo Trischitta
- 143 L'assistenza diabetologica pediatrica in Italia
Franco Cerutti, Dario Iafusco, Ivana Rabbone, Santino Confetto, Angela Zanfardino, Laura Perrone e il Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica S.I.E.D.P.
- 153 La transizione nell'assistenza al passaggio fra età evolutiva ed età adulta
Ivana Rabbone
- 157 Tipo 1 e LADA in crescita: prevenzione e assistenza ottimale
Ernesto Maddaloni, Paolo Pozzilli
- 165 Educazione terapeutica fra bisogni e carenze
Giovanni Careddu
- 171 Diabete, attività fisica e sport agonistico
Livio Luzi, Stefano Balducci, Felice Strollo, Pino Pipicelli, Gerardo Corigliano
- 179 Consulenza nutrizionale alle persone con diabete
Rosalba Giacco, Marilena Vitale, Marco Tonelli, Ersilia Troiano
- 187 Il problema obesità nel diabete
Francesco Giorgino
- 195 Assistenza alla donna con diabete pregestazionale e gestazionale
Angela Napoli, Maria Grazia Dalfrà, Camilla Festa, Annunziata Lapolla
- 203 Nefropatia e assistenza al diabetico
Giuseppe Pugliese, Gabriella Gruden
- 211 Il problema ipertensione nel diabete
Giuseppe Penno, Monia Garofolo, Edoardo Vitolo, Anna Solini
- 219 Retinopatia e assistenza al diabetico ipovedente
Simona Turco, Stefania Fortini, Filippo Amore
- 227 Cardiopatia e assistenza al diabetico cardiopatico
Saula de Kreutzenberg, Gian Paolo Fadini, Angelo Avogaro
- 235 Il problema dislipidemia nel diabete
Sara Coccozza, Olga Vaccaro, Angela Albarosa Rivellese
- 243 Neuropatia e assistenza al diabetico
Vincenza Spallone, Cristiana Vermigli
- 265 Podopatia e assistenza al paziente con lesione al piede
Alberto Bruno, Roberto Anichini
- 281 La tecnologia nella diagnosi del diabete mellito
Alessandra Dei Cas, Giulia Bellei, Maria Maddalena Micheli, Riccardo C. Bonadonna

- 293 La tecnologia per la cura del diabete
Daniela Bruttomesso, Luigi Laviola
- 301 Terapia del diabete: successi in Italia e accesso all'innovazione
Giorgio Sesti, Francesco Purrello
- 307 Il problema delle ipoglicemie
Carmine G. Fanelli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Anna Marinelli Andreoli, Geremia B. Bolli
- 317 Diabete e chirurgia metabolica
Daniela Capoccia, Frida Leonetti
- 325 Il trapianto di pancreas e il trapianto di isole: l'esperienza in Italia
Lorenzo Piemonti, Piero Marchetti
- 333 Ricoveri per complicanze acute
Flavia Carle, Marco Galadini, Edlira Skrami, Lucia Lispi
- 339 Il diabete in età geriatrica
Edith Angellotti, Michelangela Barbieri, Giuseppe Paolisso
- 347 Disuguaglianze sociali e per etnia nell'assistenza diabetologica
Giulio Marchesini, Luca Montesi
- 355 Diversità regionali nei percorsi assistenziali alle persone con diabete
Marisa De Rosa, Elisa Rossi
- 365 Qualità dell'assistenza nelle strutture diabetologiche
Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi
- 373 La certificazione di qualità in Diabetologia
Emanuela Orsi, Maria Antonella Meneghini
- 377 Linee guida e standard di cura cui ispirarsi
Marco G. Baroni, Carla Giordano, Edoardo Mannucci, Gianluca Perseghin
- 385 Lo stato di salute delle persone con diabete
Valentina Minardi, Gianluigi Ferrante, Flavia Lombardo, Paolo D'Argenio, Marina Maggini
- 395 Perché nel diabete la dimensione sociale è importante
Ketty Vaccaro

Presentazione

Il diabete rappresenta una sfida per le persone che ne sono affette e devono essere protagoniste della cura, per i medici e gli altri professionisti che devono diagnosticarlo, monitorarlo e trattarlo conoscendone le innumerevoli sfaccettature, per gli amministratori della salute e i politici che devono poter garantire l'accesso alle cure migliori e all'innovazione nel rispetto della sostenibilità e dei principi di equità e uguaglianza.

Questo volume è il terzo, dopo quelli del 1996 e del 2012, che la Società Italiana di Diabetologia pubblica per fare il punto sullo stato del diabete in Italia. Il volume raccoglie contributi scritti da membri autorevoli delle maggiori istituzioni pubbliche, da medici, specialisti e non, e da altri professionisti esperti della malattia, da rappresentanti delle persone con diabete.

L'obiettivo del volume è illustrare al lettore i principali aspetti epidemiologici e clinici della malattia, focalizzando non tanto eziologia, patogenesi e fisiopatologia ma piuttosto l'organizzazione dell'assistenza, cioè quello che l'Italia mette in campo per la lotta al diabete. La malattia è comune, cronica, complessa, sistemica nell'origine e nell'espressione clinica, eterogenea ed estremamente dispendiosa, sia in termini economici che di energie profuse da chi la cura e da chi viene curato. Il diabete richiede un approccio multidisciplinare e multiprofessionale, perfettamente inserito nel modello italiano di cura, basato su interazioni virtuose e sinergie vere fra team specialistici e medici di famiglia.

Sono in tanti in Italia ad occuparsi di diabete e sono in tanti gli Italiani con la malattia. Questo volume vuole contribuire a far sì che i primi possano fornire il meglio possibile ai secondi.

Enzo Bonora
Presidente
della Società Italiana di Diabetologia



Giorgio Sesti
Presidente Eletto
della Società Italiana di Diabetologia



Impatto socio-sanitario del diabete

Enzo Bonora

*Presidente Società Italiana di Diabetologia - Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo,
Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

Il diabete mellito sta dilagando nel mondo. Una crescita inarrestabile ovunque: nei paesi sviluppati, in quelli emergenti e in quelli ancora in via di sviluppo. Nelle zone del mondo più sviluppate (Europa, Nord America, Australia) cresce meno che in Africa, Asia e Sud America ma cresce comunque moltissimo. Gli individui affetti dalla malattia nel mondo sono ormai vicini ai 400 milioni e la stima è che raggiungano i 600 milioni entro il 2035 (1). Per questo la lotta al diabete è una delle tre emergenze sanitarie identificate dall'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o WHO), insieme alla malaria e alla tubercolosi, unica delle tre ad essere malattia non trasmissibile, anche se questo concetto, come scritto più avanti, potrebbe non essere del tutto corretto.

Cresce soprattutto il diabete tipo 2, che rappresenta circa il 90% dei casi in Italia (2), fortemente legato anche nel nostro Paese all'eccesso ponderale (3), a sua volta riferibile a iperalimentazione e a scarsa attività fisica ma anche alla struttura stessa della società. Una società che sembra essere infettata da un "virus" che lentamente condiziona lo sviluppo della malattia in tante persone. Un "virus" che è alimentato da industrializzazione, meccanizzazione, urbanizzazione, stress psico-fisico, ricerca di una facile ricompensa nel cibo che, d'altro canto, è di semplice accesso, larga diffusione di alimenti ad elevato tenore calorico, grande pressione pubblicitaria nei confronti di prodotti alimentari, modificazioni dieto-indotte e di tipo obesigeno e diabetogeno della flora batterica dell'intestino, probabile presenza di sostanze con azioni negative (*endocrine disruptors*) sui meccanismi di controllo della glicemia in quello che mangiamo, beviamo e respiriamo (4). Un "virus" che, accanto alla forte componente genetica (5), fa dubitare del fatto che il diabete debba continuare ad essere annoverato fra le malattie non trasmissibili. La malattia ovviamente non è virale e tecnicamente non è trasmissibile ma esiste una predisposizione al diabete che viene ereditata e gli individui che lasciano alle generazioni successive questa eredità sono sempre più numerosi. Esiste poi la trasmissione da una generazione all'altra di uno stile di vita malsano (troppo cibo e poca attività fisica) e di un ambiente poco salutare. Condizioni che sono largamente indipendenti dal libero arbitrio dell'individuo e che vanno ricondotte ai contesti familiari e sociali in cui gli individui nascono, crescono e vivono. Ci sono zone del mondo in cui al momento della nascita l'individuo ha una probabilità di quasi il 100% di sviluppare diabete tipo 2 nel corso della vita. Questa probabilità sta diventando elevata, troppo elevata, anche per chi nasce in Italia, nonostante la malattia sia poligenica e multifattoriale e non monogenica.

L'imprinting diabetogeno è importante: se in casa c'è abbondanza di dolci, il bambino considererà che fanno parte dell'alimentazione quotidiana. Se in casa nessuno mangia verdura, l'adolescente crederà che sia normale non nutrirsi. Se nel frigorifero di casa accanto all'acqua minerale c'è la bottiglia della bibita zuccherata i minori riterranno quella un liquido alternativo con cui dissetarsi. Se in famiglia nessuno fa attività fisica ma si passa il tempo libero davanti alla TV o al computer, quel comportamento sarà considerato il riferimento a cui ispirarsi. Il diabete tipo 2 non è virale ma lo stile di vita diabetogeno lo è. E sta infettando il mondo. Il diabete ha un notevole impatto socio-sanitario ma esso stesso ha una forte spinta da parte della società moderna.

Non cresce solo il diabete tipo 2 ma cresce anche il diabete tipo 1, seppure meno in termini assoluti (6), causato da una aggressione autoimmune: il proprio viene considerato estraneo e da distruggere e in questo caso si tratta delle cellule che producono insulina. Una autoimmunità che non sembra essere estranea a fattori ambientali patogeni la cui natura è poco definita ma che sembrano in parte coincidenti con alimenti, farmaci, inquinamento (7). Anche in questo caso, quindi, la struttura della società moderna contribuisce allo sviluppo della malattia.

Il diabete tipo 1 è la varietà di malattia che più colpisce l'opinione pubblica per la necessità delle persone affette di somministrarsi insulina più volte al giorno e per il fatto di comparire soprattutto in bambini, talora piccolissimi, adolescenti o giovani adulti. Il diabete tipo 2 ancora oggi purtroppo viene sottovalutato, sia da chi ne è affetto che dai suoi familiari e, non raramente, anche dagli "addetti ai lavori". Fra i primi sono ancora troppo diffuse espressioni gergali come "ho un po' di diabete", "porto la glicemia alta", "ha un po' di zucchero nel sangue" oppure "ho il diabete alimentare ma se mi impegno scompare" o "ha il diabete che viene agli anziani". Fra i secondi è abbastanza frequente rilevare che il diabete è considerato una malattia cronica che, in quanto molto diffusa, può essere affrontata con un approccio minimalista. In effetti la percezione di malattia è spesso errata: il diabete è una malattia molto complessa, sistemica e da affrontare seriamente perché può condizionare in maniera importante la vita di chi ne è affetto. Il diabete non è curabile ma è controllabile e il buon controllo permette di avere una vita piena di gioie e soddisfazioni nella famiglia, nel lavoro, nello sport. Il cattivo controllo, però, può portare a disabilità e anche premorienza.

In Italia i casi noti di diabete erano circa 1,5 milioni nel 1985 (8) e si avvicinano ora ai 4 milioni (9), quindi sono più che raddoppiati in 30 anni. Si tratta di un caso ogni 16 residenti. E accanto ai casi noti non vanno dimenticati i casi non diagnosticati perché spesso, e talora per anni e anni, la malattia non dà segni di sé. Si stima che siano un milione gli italiani con la malattia misconosciuta. In totale, quindi, circa 5 milioni di persone in Italia ha il diabete, pari ad 1 caso ogni 12 residenti. E il numero degli individui affetti salirà probabilmente a 7 milioni fra 15-20 anni. I dati epidemiologici italiani suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete tipo 2 e circa 25.000 nuove diagnosi di diabete tipo 1 ogni anno (10). Il diabete ha una rilevanza sociale oltre che sanitaria e questo è stato sancito, in Italia prima ancora che negli altri Paesi del mondo, da una legge (n. 115 del 1987) che è diventata un punto di riferimento ineludibile (11). Una legge che ha anche valorizzato il ruolo dell'assistenza da parte dei centri diabetologici. Una legge che ha largamente ispirato numerosi documenti nazionali e regionali dei successivi 30 anni (11) e anche il Piano Nazionale della Malattia Diabetica deliberato nel 2013 dal Ministero della Salute (12). Un Piano che ha consolidato il modello italiano di cura della malattia e identificato diverse aree di intervento per rendere omogenei gli interventi di prevenzione, diagnosi, monitoraggio e cura delle persone con diabete che vivono in Italia. Un modello che consta, oltre che dei medici di famiglia, di una rete capillare di centri specialistici diffusi su tutto il territorio nazionale, basati su competenze multiprofessionali (diabetologo, infermiere, dietista, talora psicologo e/o podologo, e secondo necessità cardiologo, nefrologo, neurologo, oculista, ecc.) e che forniscono con regolarità consulenze per circa il 50% delle persone con diabete, prevalentemente, ma non esclusivamente, quelle con malattia più complessa e/o complicata. Per effetto di questa rete l'Italia è il Paese occidentale con il più basso livello medio di HbA_{1c} e i più bassi tassi di complicanze croniche e di eccesso di mortalità nelle persone con diabete. A tale proposito va sottolineato il ruolo dell'assistenza diabetologica nel ridurre la mortalità nelle persone con diabete: coloro che sono assistiti nei centri diabetologici hanno una minore mortalità totale e cardiovascolare rispetto a chi non li frequenta (13, 14). Anche per questo il Piano Nazionale della Malattia Diabetica prevede una presa in carico di tutte le persone con diabete da parte dei centri diabetologici, con l'applicazione di una incisiva gestione integrata con i medici di famiglia (12). Una presa in carico che è previsto avvenga già nella fase iniziale della malattia. È stato infatti recepito il concetto che il team diabetologico non dovrebbe intervenire per la prima volta quando si è sviluppato grave scompenso metabolico o quando si sono sviluppate complicanze della malattia perché la comparsa di queste condizioni cliniche testimonierebbe l'inefficacia di quello che è accaduto prima di quel momento e sancirebbe il fallimento del sistema di cura. Sarebbe paradossale se l'assistenza specialistica non svolgesse la sua parte quando potrebbe cambiare la storia naturale della beta-cellula e, quindi, della malattia ma venisse chiamata di fatto a decretare un insuccesso. E sarebbe parimenti paradossale che i circa 2500 diabetologi italiani e i loro team non fossero coinvolti nella cura quando questa mira a prevenire il danno d'organo e venissero chiamati in causa solo quando questo si è verificato, talora in maniera eclatante (infarto, ictus, insufficienza renale avanzata, retinopatia grave, piede diabetico, ecc.).

I team diabetologici italiani costano circa 1% del totale della spesa sostenuta per curare le persone con diabete e possono incidere in misura assai significativa sull'altro 99%, riducendolo. Prevenendo le complicanze croniche che rappresen-

tano il 90% della spesa, fra ricoveri, specialistica e farmaci. Accorciando la durata delle degenze con una presa in carico al momento dell'accoglimento nei reparti di chirurgia, ortopedia, ginecologia, ecc. Ottimizzando l'uso dei farmaci anti-iperglicemizzanti e dei dispositivi per il monitoraggio e la cura. Evitando sprechi con la terapia insulinica (la voce di spesa maggiore fra i farmaci antidiabetici). Osservando una scrupolosa appropriatezza nelle prescrizioni di esami di laboratorio e strumentali. Collaborando nelle scelte sulle strategie di cura operate a livello nazionale, regionale e locale. Il team diabetologico è importante ma la persona con il diabete deve essere protagonista della cura. Non esiste alcuna altra malattia cronica in cui il ruolo dell'individuo affetto è così importante e decisivo sull'esito. Un ruolo che è tanto maggiore quanto più precocemente compare la malattia, considerando che questa, al giorno d'oggi, grazie ai successi della cura, può durare molte decadi. L'età media alla diagnosi del diabete tipo 2 in Italia è attualmente 50-55 anni ma ormai non pochi soggetti con questa varietà di diabete ne ricevono la diagnosi prima di aver compiuto 30 anni, soprattutto nelle etnie non caucasiche, ed hanno quindi la prospettiva di vivere con la malattia per 50-60 anni. Senza dimenticare che i diabetici tipo 1, la cui diagnosi avviene quasi sempre prima dei 20 anni e non infrequentemente nei primi anni di vita, spesso raggiungono e superano gli 80 anni di età e totalizzano quindi una durata di malattia di 7-8 decadi e anche più. Si tratta di persone che vivono con la malattia gli anni della scuola, dell'attività sportiva e del lavoro, con quello che questo comporta in termini di inserimento in contesti dove il diabete talora è erroneamente interpretato da terzi come un problema, una limitazione, un ostacolo, una disabilità. Ignorando il fatto che una persona con diabete può raggiungere tutti i traguardi nella vita: dalla possibilità di essere più volte madre al successo come attore, cantante, musicista o uomo di stato, dal vincere molteplici medaglie olimpiche al conquistare la vetta di altissime montagne. Ciononostante, è innegabile che il prezzo da pagare per questi e altri successi, solo apparentemente meno importanti, consista in una meticolosa applicazione personale nella cura. La stima è che nel corso della vita una persona con diabete debba imporsi un'azione specifica in termini di alimentazione, attività fisica, assunzione di farmaci, controlli glicemici domiciliari, esecuzione di esami di laboratorio o strumentali, visite mediche da 100 a 500 mila volte, in rapporto alla durata della sua malattia. Questa persona, quindi, va educata alla gestione della malattia in tutte le sue numerose sfaccettature. E vanno educati anche coloro che stanno intorno alla persona con diabete: nella famiglia, nella scuola, nell'ambiente di lavoro o ricreativo. Quella persona potrebbe avere bisogno dell'assistenza degli altri e gli altri non possono ignorare di cosa ha bisogno una persona con diabete per poter esprimere sé stessa in tutti gli ambiti e non possono ignorare cosa devono fare in alcune circostanze per una persona con diabete (ad esempio in occasione di una ipoglicemia severa).

Considerando i 4 milioni di cittadini affetti da diabete (9), è possibile affermare che praticamente la malattia è oggi presente in ogni famiglia italiana, se la consideriamo allargata ai parenti di secondo/terzo grado. Se non è un genitore o un figlio, si tratta di un fratello, un nonno, uno zio, un nipote. Una famiglia in cui avere un proprio membro, e talora più membri, con il diabete significa modificare, a volte o sempre, le abitudini alimentari per non creare troppe difformità a tavola fra chi ha e chi non ha il diabete o, più saggiamente, per seguire tutti uno stile di vita più sano che riduca il rischio che altri della famiglia sviluppino la malattia. Una famiglia in cui la presenza del diabete in un proprio membro comporta, se questo è un piccolo bambino oppure un anziano o una persona non autosufficiente, la necessità di aiutarlo, se non proprio accudirlo, nelle sue necessità quotidiane o periodiche: assumere farmaci, misurare la glicemia, fare sport o anche solo una passeggiata, andare dal pediatra o dal medico di famiglia, recarsi in ospedale dal diabetologo, ecc. Una famiglia in cui assistere una persona con diabete può determinare assenza dal lavoro o rinuncia ad attività ricreative o alle vacanze. Tutti segni inequivocabili del peso sociale della malattia.

Il diabete, è inutile celarlo, può diventare una malattia grave, con un impatto notevolissimo sulla qualità della vita quando causa disabilità. Il diabete è la prima causa di cecità, la seconda causa di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi o trapianto, la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori, una concausa di metà degli infarti e degli ictus. I dati epidemiologici documentano che in Italia ogni 7 minuti una persona con diabete ha un attacco cardiaco, ogni 26 minuti una persona con diabete sviluppa un'insufficienza renale, ogni 30 minuti una persona con diabete ha un ictus, ogni 90 minuti una persona subisce un'amputazione a causa del diabete e ogni 3 ore una persona con diabete entra in dialisi. Complicanze tanto gravi da far sì che il diabete sia responsabile di una premorienza stimata mediamente in 7-8 anni. Il diabete non è una malattia fastidiosa, un numero asteriscato su un referto di laboratorio, con cui convivere. Il diabete, sarebbe sbagliato nascondere, è una malattia che può uccidere e non poche volte

lo fa senza dare grossi segni della sua presenza, come un killer silenzioso. In Italia ogni 20 minuti una persona muore a causa del diabete anche se il diabete spesso non è menzionato nella sua scheda di morte.

Il diabete costa moltissimo alla comunità. In Italia la quota di spesa che il Fondo Sanitario Nazionale si accolla per curare le persone con diabete, una malattia che condiziona un più facile sviluppo di qualsiasi altra malattia (9), è di circa 15 miliardi di euro all'anno, pari ad oltre il 10% del totale. Questa somma è calcolata utilizzando i costi reali dei ricoveri e della varie prestazioni specialistiche e non le tariffe virtuali. Utilizzando questi ultimi, comunque, la spesa, seppure inferiore a quella di altri Paesi occidentali, è comunque ingente e ammonta a circa 10 miliardi di euro per anno (9, 15). A questa grande quantità di denaro pubblico vanno aggiunti circa 3 miliardi di euro di spese dirette sostenute dalle persone e dalle loro famiglie e non meno di 10-12 miliardi di euro di costi indiretti, molti dei quali a carico delle casse dello stato per prepensionamenti e assenze dal lavoro (16). Il totale ammonta a 25-30 miliardi di euro, l'equivalente di una finanziaria o, come si usa dire oggi, di un patto di stabilità. Una somma in continuo aumento e che fra poco non sarà più sostenibile se non si riuscirà a circoscrivere la diffusione del "virus". Per questo "virus" esiste un solo vaccino: la conoscenza della malattia, dei suoi fattori di rischio, del modo di prevenirla cambiando lo stile di vita degli individui ma anche cambiando la struttura della società per evitare il "contagio".

BIBLIOGRAFIA

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-49.
2. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, Gemma ML, Moghetti P, Zenere M, Cacciatori V, Zoppini G, de Marco R. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38: 318-25.
3. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck study. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004; 53: 1782-89.
4. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 346-53.
5. Hivert MF, Vassy JL, Meigs JB. Susceptibility to type 2 diabetes mellitus--from genes to prevention. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 198-205.
6. Egro FM. Why is type 1 diabetes increasing? *J Mol Endocrinol* 2013; 51: R1-13.
7. Nokoff N, Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 1-15.
8. Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. O. Vaccaro, E. Bonora, G. Bruno, M.P. Garancini, S. Muntoni editori. Kurtis Editrice, Milano, 1996.
9. CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete - Report 2015 - Collana Rapporti ARNO - vol. XXIII, CINECA, Bologna, 2015.
10. Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. G. Bruno editore. Minerva Medica, Torino, 2012.
11. Società Italiana di Diabetologia. Guida alla legislazione regionale sul diabete in Italia. A. Bruno, M. Peruffo editori. Minerva Medica, Torino, 2012.
12. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Malattia Diabetica. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf.
13. Verlato G, Muggeo M, Bonora E, Corbellini M, Bressan F, de Marco R. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 211-13.
14. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P; Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005; 48: 427-34.
15. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Demaria M, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: the population-based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 684-90.
16. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ*. 2016; 17: 139-47.

Epidemiologia del diabete

Cristina Bianchi¹, Elisa Rossi², Roberto Miccoli¹

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa¹; CINECA, Bologna²

Il diabete mellito tipo 2 ha assunto le caratteristiche e le dimensioni di una vera propria emergenza sanitaria a causa della sua elevata prevalenza. Secondo stime attuali, si contano nel mondo circa 415 milioni di soggetti affetti da diabete mellito e questo numero è destinato ad aumentare a 642 milioni nel 2040 (1). La dimensione del problema, la diffusione a tutte le fasce d'età, la gravità delle complicanze associate alla malattia fanno del diabete uno dei maggiori problemi sanitari su scala globale (1).

PREVALENZA DEL DIABETE

I dati di prevalenza del diabete disponibili in Italia derivano da studi di coorte o da fonti informative di tipo amministrativo. Le fonti ufficiali del Ministero della Salute sono costituite sia dai dati di monitoraggio annuale dello stato di salute della popolazione condotto dall'ISTAT, sia dal sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) (2-3). L'ISTAT utilizzando un set di indicatori costruiti sulla base delle informazioni raccolte nell'indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana", basate su questionario cartaceo o intervista faccia a faccia, ha rilevato che alla fine degli anni '80 la prevalenza del diabete noto era pari al 2,5%. I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2015 indicano che il diabete interessa il 5,4% degli italiani (5,4% dei maschi e 5,4% delle femmine), pari a oltre 3 milioni di persone. I valori standardizzati, che tengono conto del cambiamento nella composizione per età e sesso della popolazione italiana nel corso degli anni, indicano un incremento del tasso di prevalenza del 90% negli ultimi 13 anni (dal 3,9% nel 2001 al 4,8% nel 2014) (2).

Un'altra rilevante fonte di informazioni sulla malattia diabetica è costituita dall'Osservatorio ARNO, relativa ad un campione complessivo della popolazione di quasi 10 milioni di soggetti afferenti a 32 ASL sparse sul territorio nazionale (4). I dati del 2015 dimostrano, sulla base di varie fonti informative (dati di consumo di farmaci, registro delle esenzioni per patologia e schede di dimissione ospedaliera), che il tasso di prevalenza totale del diabete è pari al 6,2%, quasi un punto percentuale in più rispetto ai dati ISTAT (Figura 1). Dallo stesso registro ARNO è altresì emersa una differenza di genere nella prevalenza del diabete che risulta pari al 6,6% negli uomini e al 5,9% nelle donne, già emersa a partire dal 2000 e rimasta inalterata nel corso del tempo. Anche nell'ambito del sistema di sorveglianza PASSI (3), il diabete risulta più diffuso tra gli uomini (4,9% vs. 3,7% nelle donne). Tale differenza era stata già osservata in uno studio condotto nella regione Veneto fra il 2001 ed il 2004, che aveva evidenziato un aumento del tasso di prevalenza standardizzata dal 3,9% al 4,35% nei soggetti di genere maschile e dal 3,47% al 3,76% nel genere femminile (5). Tale differenza nei tassi di prevalenza potrebbe riflettere le diverse metodologie di raccolta dei dati impiegate in queste indagini.

Dall'analisi dei dati ISTAT 2014 emerge, inoltre, come la prevalenza di diabete aumenti con l'età, fino a raggiungere il 20,3% nelle persone di età ≥ 75 anni. Dato confermato dall'indagine PASSI 2013, che ha evidenziato che nella fascia 50-69 anni una persona su dieci dichiara di avere ricevuto una diagnosi di diabete (3). Nell'Osservatorio ARNO i 2/3 dei casi di

Figura 1 ♦ Andamento della prevalenza del diabete in Italia nel corso degli anni (2001-2014) secondo i dati ISTAT (2).



diabete sono collocati nella fascia di età compresa fra i 50 e gli 80 anni, 1 caso su 4 ha un'età superiore a 80 anni, mentre solo 7 casi su 100 e 24 casi su 100 hanno un'età inferiore a 19 anni e 34 anni, rispettivamente (Figura 2). Nell'Italian Longitudinal Study on Aging (6), uno studio prospettico di coorte che ha coinvolto 5632 soggetti di età compresa fra 65 e 84 anni, la prevalenza del diabete risultava pari al 13,8%. La prevalenza del diabete appare ancora più elevata nei soggetti di età superiore a 65 anni presenti in strutture per lungo-degenti, raggiungendo il 17% secondo quanto emerso da un'analisi condotta nel 2013 in 83 strutture della regione Piemonte che accoglievano 5076 residenti (7).

Per quanto riguarda la diffusione del diabete per area geografica, secondo i dati ISTAT, la prevalenza è mediamente più

Figura 2 ♦ Prevalenze del diabete in funzione dell'età e del genere secondo i dati dell'Osservatorio ARNO 2015 (4).

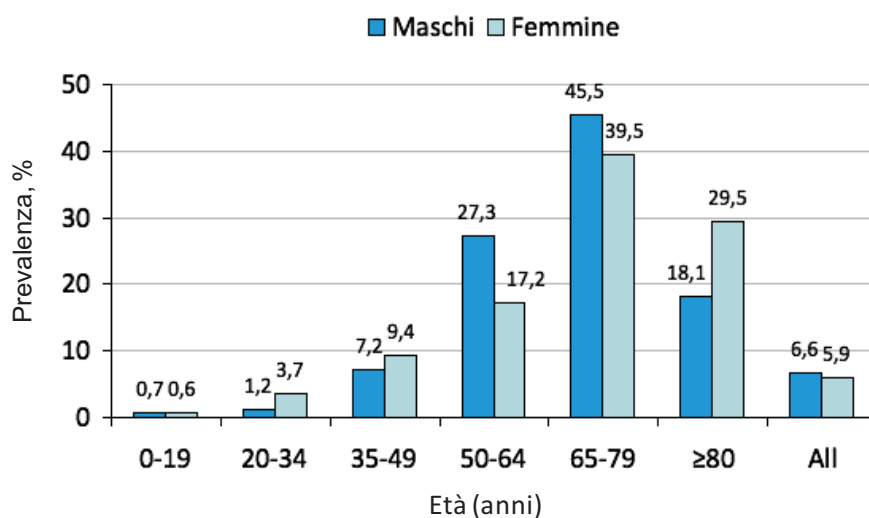
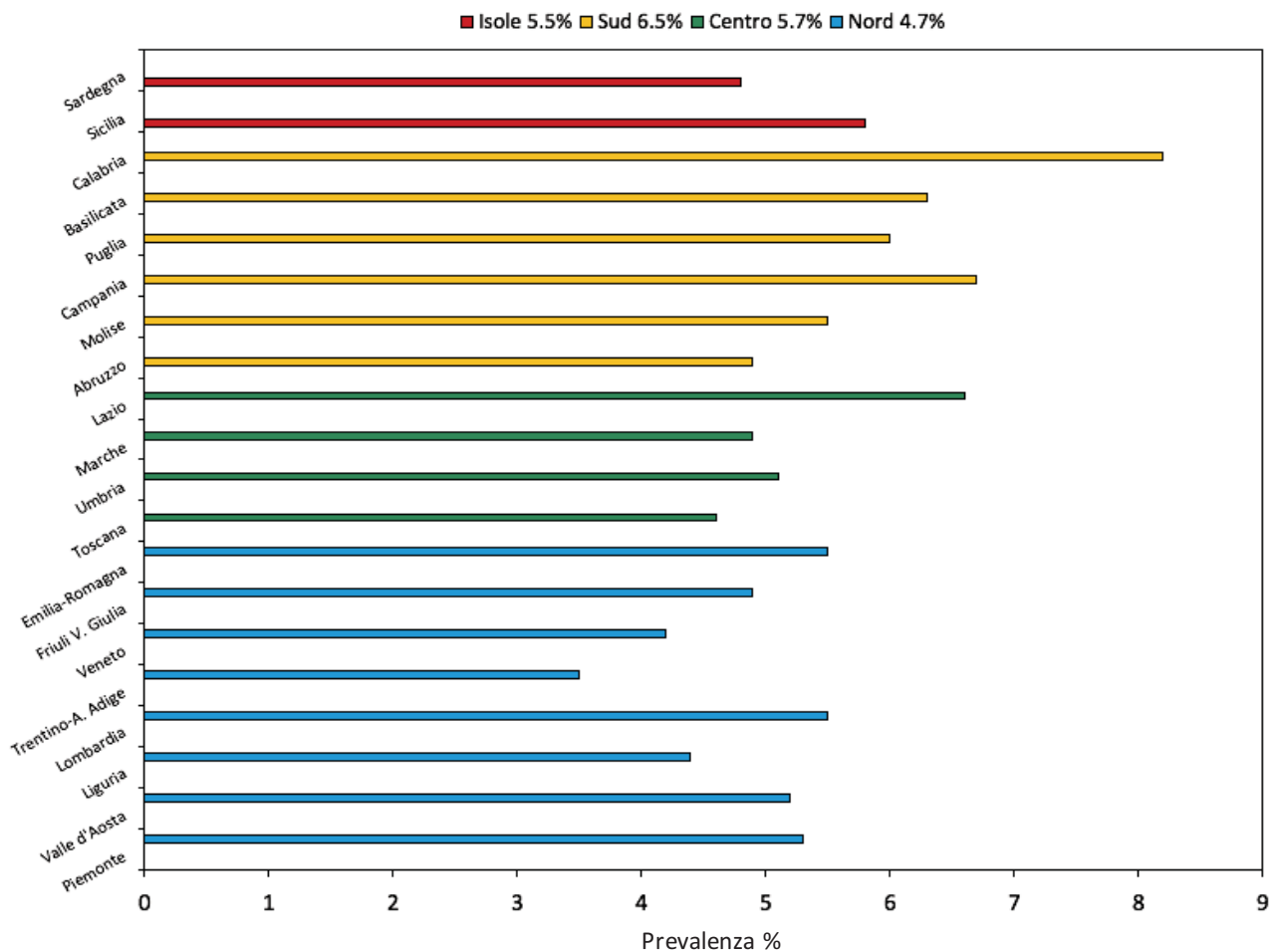


Figura 3 ♦ Tassi di prevalenza del diabete in base alla distribuzione geografica secondo i dati ISTAT 2014 (2).



alta nel Sud (6,5%), con un valore massimo registrato in Calabria, e più basso nel Centro (5,7%) e nel Nord (4,7%), con valore minimo stimato nella provincia autonoma di Bolzano (Figura 3). Tali differenze potrebbero dipendere dalla diversa composizione per età della popolazione nelle diverse aree geografiche. Secondo i dati del sistema di sorveglianza Passi, relativi al pool di ASL partecipanti nel 2010, la prevalenza del diabete fra le persone di età 18-69 anni è pari al 5%. L'analisi per macro aree geografiche evidenzia un gradiente significativo fra Nord e Sud passando dal 2% della provincia autonoma di Bolzano all'8% della Basilicata (3).

Secondo il rapporto nazionale PASSI 2013, la prevalenza riferita di diabete è maggiore nelle persone senza titolo di studio o con la sola licenza elementare (14%) e in quelle con maggiori difficoltà economiche (7%). Una prevalenza più elevata di diabete negli strati di popolazione a reddito più basso era stata già rilevata nel Turin Study (8-9), che rispetto a quanto osservato in altri studi ed in aree geografiche differenti, aveva evidenziato anche una prevalenza maggiore del diabete nel genere femminile.

Secondo i dati dell'Osservatorio ARNO, la prevalenza di diabete trattato farmacologicamente è pari al 5,2%. Il 63% dei pazienti diabetici viene trattato con farmaci ipoglicemizzanti, il 6,5% con ipoglicemizzanti+insulina, 11% con insulina. Quest'ultima forma di terapia è praticata da oltre il 75% dei casi di diabete con età inferiore a 19 anni (4).

Relativamente al diabete tipo 1 sono stati recentemente pubblicati dati di prevalenza nella popolazione pediatrica (0-18 anni) nella regione Veneto, che documentano nell'anno 2013 una prevalenza pari a 1,26/1000 soggetti, con un aumento della prevalenza del 15,8% rispetto al 2008, senza significative differenze di genere (10).

INCIDENZA DEL DIABETE

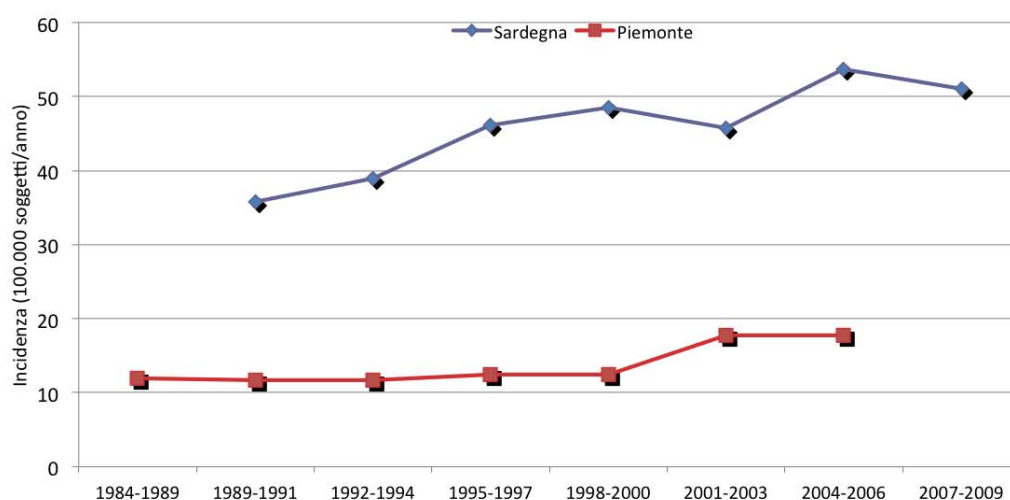
È possibile stimare che ogni anno si verificano 5-7 nuovi casi di diabete tipo 2 ogni 1000 persone, senza significative differenze di genere (11-13).

Relativamente al diabete tipo 1, i dati ottenuti dal registro di Torino (14) documentano un'incidenza pari a 9.3/100000 soggetti/anno nel ventennio 1984-2004 in un'età compresa tra 0 e 29 anni, risultando più elevata in età pediatrica che fra i giovani adulti e con un incremento del 60% nel periodo 2000-2004 rispetto al 1984-1989 in entrambe le fasce d'età. Secondo quanto ricavato dal Registro del diabete tipo 1 in Italia (15) nel periodo 1990-2003, il tasso di incidenza era pari a 12.26 per 100.000 persone/ anno (Figura 4), risultando significativamente più elevato nel genere maschile (13.13 vs. 11.35). In Sardegna, l'incidenza di diabete tipo 1 in età pediatrica (0-14 anni) risulta decisamente più elevata, secondo quanto emerge dal registro regionale, risultando pari a 44.8/100000 soggetti/anno nel ventennio 1989-2009 (Figura 4), con un incremento annuo del 2.12% (16-17).

Secondo i più recenti dati dell'Istituto Superiore di Sanità (18), nel quinquennio 2005-2010, il valore medio nazionale del tasso di incidenza del diabete tipo 1 nei bambini di età compresa fra 0 e 4 anni, stimato utilizzando le prime ospedalizzazioni, è pari a 13.4/100.000/anno, ed è più alto nei bambini (14.1/100000/anno) rispetto alle bambine (12.7/100000/anno). La distribuzione geografica del tasso, come atteso, è risultata estremamente eterogenea. La Sardegna presenta il più elevato tasso di incidenza 55.6/100000/anno. Valori significativamente superiori rispetto a quello medio nazionale si registrano anche in Sicilia (18.7/100000/anno) e nelle Marche (18.4/100000/anno); al contrario, in Lombardia, Veneto, Toscana e Puglia si rilevano valori significativamente inferiori. Nel complesso, nell'area meridionale e insulare l'incidenza risulta più elevata rispetto al nord del Paese. Tuttavia, l'incidenza di diabete tipo 1, desunta sempre dalle schede di dimissione ospedaliera nel periodo 2001-2013 nei bambini di età compresa fra 0 e 14 anni in Puglia, risulta pari a 18.3/100000 soggetti/anno (19). Sono stati, inoltre, recentemente pubblicati i dati di incidenza relativi alla popolazione pediatrica (0-18 anni) nella regione Veneto, che documentano nel 2012 un'incidenza pari a 16.5/100000 persone/anno, senza differenze di genere. L'incidenza è risultata più bassa nei bambini di età compresa tra 0-4 anni (12/100.000/anno) rispetto agli altri gruppi di età, in particolare, si osservava un picco di incidenza pari a 22/100.000/anno tra 10 e 14 anni (10).

La prevalenza del Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), una forma di diabete autoimmune a progressione più lenta, risulta pari al 4.5%, secondo stime ottenute impiegando la misura degli anticorpi anti GAD e IA-2A (20). Le carat-

Figura 4 ♦ Trend dell'incidenza del diabete tipo 1 in Piemonte e in Sardegna (15-17).



teristiche cliniche dei pazienti con LADA (ad es. più giovane età alla diagnosi e peso inferiore) sono differenti da quelle del diabete tipo 2 e più simili a quelle del diabete tipo 1.

PREVALENZA E INCIDENZA DEL PREDIABETE

La diagnosi di diabete è preceduta da una fase asintomatica nella quale si può osservare una spiccata variabilità fenotipica delle manifestazioni associate all'alterazione dell'omeostasi glucidica. La presenza di iperglicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza glucidica (IGT) o la combinazione di entrambe queste condizioni costituiscono un insieme di categorie che vanno sotto il nome di Alterazioni della Regolazione Glicemica (ARG) che dovrebbero essere considerate non solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, ma anche fattori associati allo sviluppo di complicanze sia macrovascolari che microvascolari.

Secondo i dati recentemente pubblicati dall'IDF (1), la prevalenza mondiale di IGT si attesta al 6.7%. Approssimativamente 318 milioni di persone, con un'età compresa fra i 20 ed i 79 anni, si trovano in una condizione di rischio per diabete, e malattie cardiovascolari. In Italia, sempre secondo le stime dell'IDF, ricavate da due studi non recenti (21-23) la prevalenza di IGT è pari a 6% con tassi superiori fra le donne (1.549.000) rispetto agli uomini (1.105.000) e con una relazione positiva all'età. A distanza di 10 anni il tasso di conversione a diabete risulta pari al 7.6%, con un rischio 11 volte superiore fra i soggetti con IFG, 3.9 volte fra i soggetti IGT e 20.5 volte superiore fra coloro che presentavano la combinazione IFG/IGT (16). Impiegando questionari specifici come il FINDRISC si ha una buona possibilità di identificare i casi di DM2 non diagnosticato o di IGT, con una sensibilità del 77% ed una specificità del 44% (24). Sempre il questionario FINDRISK impiegato in combinazione con la glicemia a digiuno permette di identificare la maggioranza dei soggetti con diabete e il 50% di quelli con IGT, e di limitare il numero dei soggetti da sottoporre a OGTT. Questo dato è stato confermato nelle coorti italiane dello studio europeo DE-PLAN (25). Dai dati raccolti dai medici di medicina generale su 25.000 individui fra i 30 ed i 64 anni, e dall'analisi dell'OGTT eseguito nei soggetti a rischio, la prevalenza di IFG e IFG/IGT risultava 8.3% e 1.2%, rispettivamente (26). Nei soggetti ad alto rischio, afferenti ai servizi di diabetologia, reclutati nello studio GENFIEV e valutati sempre con OGTT, è stata riscontrata una normale regolazione glucidica (NGT) nel 50% dei casi, mentre il 4% presentava IFG, il 23% IGT, il 18% IFG+IGT e il 15% diabete (27).

Nell'infanzia, i dati europei evidenziano una prevalenza di IFG e IGT compresa tra 1%-3.7% e fra 2.1%-4.5%, rispettivamente. In Italia, nella fascia d'età compresa tra 8-18 anni, la prevalenza di AGR, risulta pari a 7.7% (2.4% IFG; 4.7% IGT e 0.5% IFG+IGT) (28). In presenza di obesità/sovrappeso la prevalenza di IFG risulta più elevata e pari a 3.4% (29).

IL DIABETE NEGLI STRANIERI

La prevalenza di diabete tipo 2 in diverse minoranze etniche presenti nei paesi europei risulta superiore rispetto a quella della popolazione ospitante. Il rischio di diabete tipo 2 varia in base alla provenienza geografica del gruppo etnico considerato, e risulta da tre a cinque volte più alto in coloro che provengono dal Sud-Est asiatico, da due a quattro volte più elevato per chi proviene dal Medio Oriente e dal Nord Africa, e da due a tre volte superiore per gli originari dell'Africana subsahariana (30).

In Italia, secondo i dati ISTAT, la quota di cittadini stranieri sul totale dei residenti è circa il 7.5%. Gli stranieri in Italia, provenienti soprattutto dall'Europa dell'Est e dal Nord Africa, si caratterizzano per l'elevata prevalenza di minori e per la minima rappresentanza di anziani (2). Dal rapporto dell'osservatorio ARNO (4), risulta che la prevalenza del diabete tra i migranti è 1.96%, in altri termini in Italia il 4% della popolazione diabetica assistita è rappresentata da stranieri, dei quali la maggior parte nati all'estero. I migranti con diabete sono più giovani rispetto agli italiani; il rischio di diabete tra i migranti è il 55% più alto rispetto a quello degli italiani con caratteristiche sovrapponibili. Sia i costi totali per la cura sia l'intensità dei trattamenti risultano più bassi nei migranti. Tale differenza di costi potrebbe essere attribuita alla persistenza di una disuguaglianza di accesso alle cure (31). In una indagine condotta in Veneto sono state rilevate differenze nella prevalenza del diabete tipo 1 fra cittadini italiani e stranieri residenti con più marcato aumento della prevalenza 2008-2013 tra i cittadini stranieri. La prevalenza aumentava, inoltre, con l'aumentare dell'età, da 0,1/1000 nel primo anno di vita a 2,3/1000 a 18 anni di età (10).

DIABETE GESTAZIONALE

I differenti metodi di screening e criteri diagnostici utilizzati, unitamente alle diverse caratteristiche etniche delle popolazioni esaminate, hanno reso il diabete gestazionale un'entità clinica difficilmente quantificabile dal punto di vista epidemiologico (32). Si stima che circa il 7% delle gravidanze sia complicato da diabete (33). La prevalenza di diabete gestazionale varia ampiamente fra le diverse popolazioni, risultando più elevata nelle donne di origine asiatica e ispanica (9.7% e 8.3%, rispettivamente) e più bassa nelle donne bianche non ispaniche (5.7%). All'interno di ogni gruppo etnico, la prevalenza di GDM è, tuttavia, aumentata nel corso del tempo (33), parallelamente all'aumento dell'obesità in età riproduttiva.

In Italia è attualmente previsto uno screening selettivo del diabete gestazionale basato sulla presenza di fattori di rischio. In un recente studio condotto in due centri Diabetologici della Toscana (34), la prevalenza di diabete gestazionale è risultata pari a 10.9%, passando dal 4.7% nelle donne senza fattori di rischio, al 13.7% nelle donne a medio rischio (BMI pre-gravidico ≥ 25 e < 30 kg/m²; età ≥ 35 anni; pregressa macrosomia fetale; familiarità di I grado per diabete tipo 2; etnia ad alta prevalenza di diabete tipo 2), per raggiungere il 29.8% nelle donne ad alto rischio (pregresso diabete gestazionale; BMI pre-gravidico ≥ 30 kg/m²; glicemia a digiuno alla prima visita compresa fra 100-125 mg/dl). Tale prevalenza risulta superiore a quella registrata in studi precedenti, che utilizzavano però metodologia di screening e criteri diagnostici differenti degli attuali. Nella stessa regione Toscana, la prevalenza di diabete gestazionale valutata mediante screening universale, nel periodo compreso fra il 1995 e il 2001, risultava pari a 8.74% (35).

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. ISTAT. Annuario statistico italiano 2015. <http://www.istat.it/it/archivio/171864>.
3. Rapporto nazionale Passi 2013: diabete. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
4. Osservatorio ARNO diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Volume XXIII.
5. Verrillo A et al. Epidemiology of diabetes mellitus in an Italian rural community. *Diabete Metab* 1983; 9: 9-13.
6. Limongi F, Noale M, Crepaldi G, Maggi S; ILSA Working Group. Prevalence of diabetes and depressive symptomatology and their effect on mortality risk in elderly Italians: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Diabetes Metab*. 2014 Nov; 40(5): 373-8.
7. Bo M, Gallo S, Zanolchi M, Maina P, Balcet L, Bonetto M, Marchese L, Mastrapasqua A, Aimonino Ricauda N. Prevalence, Clinical Correlates, and Use of Glucose-Lowering Drugs among Older Patients with Type 2 Diabetes Living in Long-Term Care Facilities. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 174316.
8. Bruno G et al. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology: Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005; 28: 2613-2619.
9. Gnani R et al. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: The population-based Turin study. *Nutr Metab Card Dis* 2008; 18, 678-682.
10. Marigliano M, Tadiotto E, Morandi A, Sabbion A, Contreas G, Avossa F, Fedeli U, Maffei C. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population in Veneto Region, Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Mar; 107(3): e19-21.
11. Bonora E et al. Population-Based Incidence Rates and Risk Factors for Type 2 Diabetes in White Individuals. The Bruneck Study. *Diabetes* 2004, 53: 1782-9.
12. Monami M et al. Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study. *Metabolism*. 2008; 57: 387-92.
13. Brocco S et al. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. *Cardiovascular Diabetology* 2007, 2840-6-5.
14. Bruno G, Novelli G, Panero F, et al. The incidence of type 1 diabetes is increasing in both children and young adults in Northern Italy: 1984-2004 temporal trends. *Diabetologia* 2009; 52(12): 2531-5.
15. Bruno G, Maule M, Merletti F, Novelli G, Falorni A, Iannilli A, Iughetti L, Altobelli E, d'Annunzio G, Piffer S, Pozzilli P, Iafusco D, Songini M, Roncarolo F, Toni S, Carle F, Cherubini V; RIDI Study Group. Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. *Diabetes*. 2010 Sep; 59(9): 2281-7.

16. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, Songini M. Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). *Diabetes Care*. 2004 Jul; 27(7): 1623-9.
17. Bruno G, Maule M, Biggeri A, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 2013; 62(10): 3542-6.
18. Vichi M, Iafusco D, Galderisi A, et al. An easy, fast, effective tool to monitor the incidence of type 1 diabetes among children aged 0-4 years in Italy: the Italian Hospital Discharge Registry (IHDR). *Acta Diabetol* 2014; 51(2): 287-94.
19. Di Ciaula A. Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan; 111: 36-43.
20. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Apr; 30(4): 932-8.
21. Verrillo A et al. Epidemiology of diabetes mellitus in an Italian rural community. *Diabete Metab* 1983; 9: 9-13.
22. Verrillo A et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Italy. *Diabetes res* 1985; 2: 301-6.
23. Garancini MP et al. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Italy: an OGTT-based population study. *Diabetologia* 1995; 38: 306-13.
24. Franciosi M et al. Use of the Diabetes Risk Score for Opportunistic Screening of Undiagnosed Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. The IGLOO Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1187-94.
25. C. Bianchi, L. Pucci, A. Agostini, D. Lucchesi, E. Storti, E. Russo, A.G. Daniele, G. Penno, S. Del Prato, R. Miccoli. FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score): a useful tool as a predictor of both diabetes risk and cardiovascular risk in an Italian population. *Diabetologia* 52 (suppl 1): S329, 2009.
26. Lazzeri C. et al. Progetto "prediabete". Valutazione della tolleranza glucidica neri soggetti a rischio di diabete mellito tipo 2 nell'ASL 11 di Empoli. *G It Diabetol Metab* 2008; 28: 168-172
27. Bianchi C et al. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21: 699-705.
28. Morandi A, Maschio M, Marigliano M, Miraglia Del Giudice E, Moro B, Peverelli P, Maffei C. Screening for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents: a validation and implementation study. *Pediatr Obes*. 2014 Feb; 9(1): 17-25.
29. Valerio G, Maffei C, Balsamo A, Del Giudice EM, Brufani C, Grugni G, Licenziati MR, Brambilla P, Manco M; Childhood Obesity Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Severe obesity and cardiometabolic risk in children: comparison from two international classification systems. *PLoS One*. 2013 Dec 27; 8(12): e83793.
30. Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJ, Modesti PA, Stronks K, Zafarmand MH, Agyemang C. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2015 Sep 14.
31. Marchesini G, Bernardi D, Miccoli R, Rossi E, Vaccaro O, De Rosa M, Bonora E, Bruno G. Under-treatment of migrants with diabetes in a universalistic health care system: the ARNO Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Apr; 24(4): 393-9.
32. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan; 16(1): 7.
33. Ferrera A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3): 526-533.
34. Lacaria E, Lencioni C, Russo L, Romano M, Lemmi P, Battini L, Del Prato S, Bertolotto A, Di Cianni G. Selective screening for GDM in Italy: application and effectiveness of National Guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(15): 1842-4.
35. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Chio A, Chatzianagnostou K, Bottone P, Teti G, Del Prato S, Benzi L. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Nov; 62(2): 131-7.

La mortalità totale e cardiovascolare nel diabete

Isabella Pichiri, Giovanni Targher, Giacomo Zoppini

Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dalla seconda metà del Novecento nei paesi sviluppati, l'eccesso di mortalità nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale è sceso dal 200% a valori compresi tra il 15% e il 69% (1-3).

Tuttavia, a livello di popolazione il diabete rimane ancora una delle principali cause di morte per la sua grande diffusione. L'alta prevalenza e l'eccesso di mortalità ne fanno una malattia ad elevato impatto sociale.

Un'analisi approfondita della mortalità, delle sue cause e degli eventuali predittori può contribuire a migliorare l'approccio terapeutico alla malattia diabetica.

DIABETE TIPO 2 ED ECCESSO DI MORTALITÀ TOTALE E CARDIOVASCOLARE

La mortalità per diabete di tipo 2 varia a seconda dell'età, del controllo glicemico e delle complicanze renali. In un recente studio finanziato dal governo svedese sono stati individuati dal Registro Nazionale Svedese del Diabete 435.369 pazienti con diabete di tipo 2, messi a confronto con un gruppo di controllo di oltre due milioni di persone tratte dalla popolazione generale (4). La premessa alla base di tale studio è stata la consapevolezza che la prevalenza del diabete nel mondo è aumentata negli ultimi vent'anni ed è destinata ad aumentare ulteriormente, costituendo un problema di grande impatto sociale anche a causa dell'elevato rischio di morte da qualunque causa e in particolare da causa cardiovascolare che è osservato in tale categoria di pazienti. Sebbene negli anni si sia intensificato l'intervento sui principali fattori di rischio cardiovascolare mediante l'uso di farmaci ipolipemizzanti, anti-ipertensivi ed ipoglicemizzanti, esiste tuttora un eccesso di rischio di morte nel diabete tipo 2. In particolare nello studio di Lind e colleghi il 17,7% dei pazienti diabetici selezionati dal registro svedese è morto dopo quasi cinque anni di follow-up, a fronte del 14,5% della popolazione generale, con un tasso di mortalità cardiovascolare che era significativamente superiore nel gruppo diabetico rispetto al gruppo di controllo.

Il rischio di morte è risultato aumentato in particolare nei diabetici tipo 2 con uno scarso controllo glicemico ed una maggiore severità della nefropatia. Anche l'età è risultata un fattore di rischio da considerare: in pazienti con età inferiore a 55 anni, in buon compenso glicemico (glicata <51,9 mmol/molHb) e con normoalbuminuria, il rischio di morte è risultato doppio rispetto ai controlli, diventando quadruplo in presenza di uno scarso controllo glicemico (HbA1c >82,5 mmol/molHb), mentre lo stesso rischio per soggetti sopra i 75 anni è risultato minore anche in caso di coesistente scompenso glicemico. I risultati di questo ampio studio osservazionale suggeriscono che l'eccesso di mortalità osservato nei diabetici tipo 2 sia funzione di età, compenso glicemico e complicanze renali. In particolare confermano l'importanza delle complicanze sia micro che macrovascolari nel ridurre l'aspettativa di vita dei pazienti con diabete di tipo 2, sostenendo la necessità del mantenimento, soprattutto nelle fasi più precoci della malattia, di un buon controllo glicemico unito ad un'accurata prevenzione e correzione dei coesistenti fattori di rischio cardiovascolare e del danno renale.

MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE IN ITALIA: EFFETTO DI ETÀ, SESSO E TIPO DI DIABETE

La mortalità associata al diabete mellito è stata valutata su coorti di pazienti diabetici, individuati nell'ambito di determinate aree geografiche (studi *population-based*). In Italia i principali studi di questo tipo sono stati effettuati a Verona [Verona Diabetes Study (2, 5-8)] e a Casale Monferrato (3,9). A Verona è stata registrata la mortalità su 7148 diabetici di tipo 2 nel decennio 1987-96, mentre a Casale Monferrato su 1967 diabetici tipo 2 nel periodo 1988-1995.

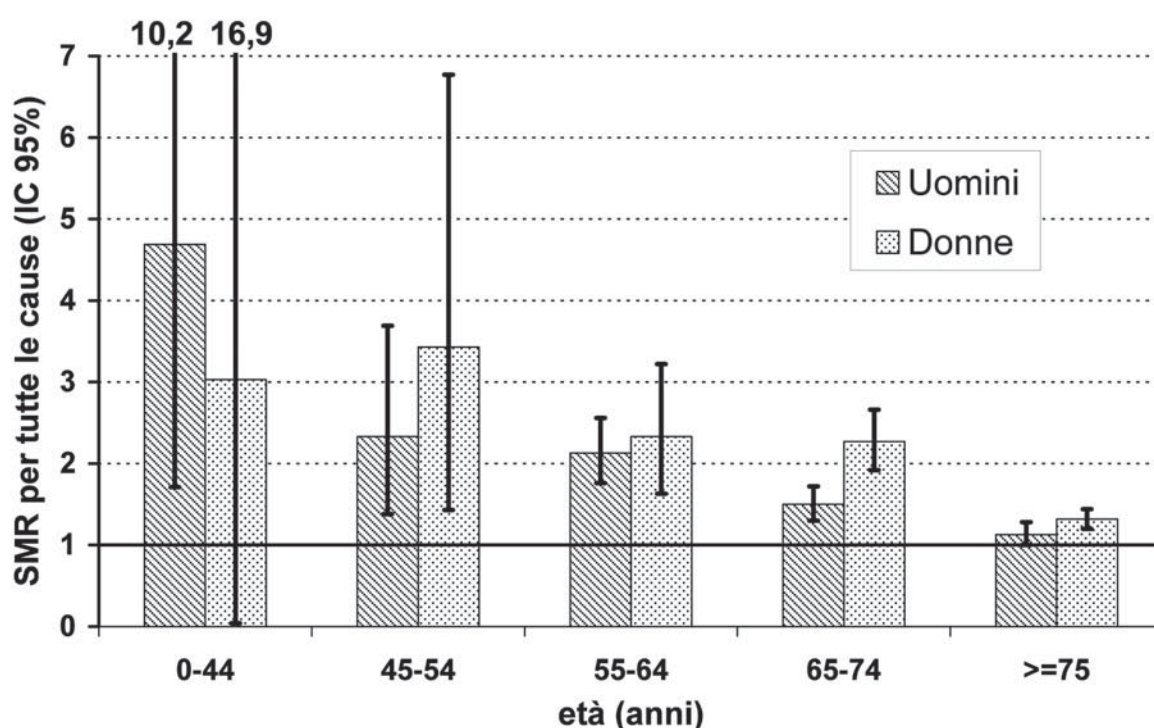
In entrambi questi studi è emerso che il diabete tipo 2 si associa ad un eccesso di mortalità del 35-40%, rispetto alla popolazione generale. Per esprimere questo eccesso è stato utilizzato il rapporto tra le morti osservate nei diabetici tipo 2 e le morti attese, calcolate attribuendo ai pazienti diabetici la mortalità della popolazione generale dello stesso sesso e della stessa età. Questo rapporto viene definito *Standardized Mortality Ratio* (SMR). A Verona l'eccesso di mortalità nei diabetici tipo 2 è stato pari al 42% (SMR=1.42, Intervallo di Confidenza al 95% 1.35-1.50) e a Casale Monferrato al 35% (SMR=1.35, IC 95% 1.24-1.46).

L'eccesso di mortalità legato al diabete in genere è più evidente nella popolazione femminile: a Verona l'SMR era pari a 1.44 (IC 95% 1.34-1.54) nelle donne ed a 1.40 (1.31-1.51) negli uomini, a Casale Monferrato a 1.37 (1.23-1.53) nelle donne ed a 1.31 (1.15-1.49) negli uomini. Le donne diabetiche, pur presentando in assoluto un tasso di mortalità inferiore al tasso osservato nei pazienti di sesso maschile, perdono parte del vantaggio di sopravvivenza femminile (*female survival advantage*) a causa della malattia diabetica.

L'eccesso di mortalità associato al diabete si attenua notevolmente con l'avanzare dell'età, pur senza sparire completamente. Nel Verona Diabetes Study il rapporto "morti osservate/morti attese" (*observed/expected ratio*) scendeva da 4.35 (I.C. 95% 1.74-8.96) nei giovani con meno di 45 anni a 1.25 (1.16-1.34) negli anziani con più di 75 anni (7) (Figura 1). Nello studio di Casale Monferrato il rapporto osservati/attesi era pari a 2.62 (1.83-3.62) sotto i 60 anni, 1.86 (1.52-2.25) tra i 60 e i 69 anni, 1.37 (1.18-1.58) tra i 70 e i 79 anni e 1.12 (0.98-1.27) negli ultraottantenni (3).

La malattia diabetica sembra essere tanto più grave quanto più precoce è l'età alla diagnosi. Nel Verona Diabetes Study (2) il rapporto "morti osservate/morti attese" era pari a 2.64 (IC 95% 1.59-4.13) se la diagnosi era posta al di sotto dei 35 anni, e scendeva a 1.38 (1.13-1.67) quando la diagnosi veniva formulata dopo i 75 anni.

Figura 1 ♦ Eccesso di mortalità nei diabetici in funzione del sesso e dell'età (7).



EFFETTO DEI PRINCIPALI FATTORI PROGNOSTICI: DURATA DI MALATTIA, TERAPIA ANTIDIABETICA E CONTROLLO GLICEMICO

Durata del diabete

L'impatto della durata del diabete sulla mortalità è alquanto modesto: Kleinman et al (10) hanno riscontrato un aumento di circa il 12% nella mortalità per tutte le cause per ogni 10 anni di durata del diabete. Nel Verona Diabetes Study (2) l'SMR era pari a 1.24 (IC 95% 1.10-1.41) nei primi 5 anni dalla diagnosi e cresceva progressivamente fino a diventare pari a 1.68 (IC 95% 1.40-1.99) oltre 20 anni dalla diagnosi. Nello studio di Casale Monferrato (3), rispetto ai primi 10 anni dalla diagnosi, la mortalità aumentava del 7% tra 10 e 19 anni e del 13% per una durata superiore ai 20 anni. È interessante notare come l'eccesso di mortalità nei diabetici tipo 2 sia presente fin dalla diagnosi (2). Questo fenomeno è stato attribuito al ritardo intercorrente tra l'instaurarsi della malattia diabetica e il suo riconoscimento clinico, che ammonterebbe a 7-10 anni.

Tipo di trattamento

Una recente meta-analisi ha confrontato l'impatto sulla mortalità totale e cardiovascolare sortito da diversi tipi di trattamento ipoglicemizzante nei pazienti diabetici tipo 2 (11), in particolare mettendo a confronto la terapia insulinica con gli ipoglicemizzanti orali. In tale meta-analisi sono stati inclusi tre studi di intervento, inclusivi di un totale di 7649 pazienti in terapia insulinica e 8322 in terapia ipoglicemizzante orale, con una durata di malattia in media di 5 e 4.4 anni, rispettivamente. Dai risultati della meta-analisi non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di mortalità totale e cardiovascolare tra i pazienti in terapia insulinica rispetto a quelli in terapia ipoglicemizzante orale: mortalità totale (RR=1.00; IC 95% 0.93-1.07) e cardiovascolare (RR=1.00; IC 95% 0.91-1.09) fra insulina e ipoglicemizzanti orali, rispettivamente. Analoghi risultati sono stati osservati nei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria mentre l'uso della terapia insulinica è risultata associata ad una riduzione moderata del rischio di scompenso cardiaco quando confrontata con l'uso dei farmaci ipoglicemizzanti orali (RR=0.87; IC 95% 0.75-0.99). Pertanto, alla luce di tale recente meta-analisi la terapia insulinica non è risultata in grado di produrre un chiaro beneficio sul rischio di mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti diabetici tipo 2 rispetto all'uso degli ipoglicemizzanti orali.

Controllo glicemico

L'esistenza di una stretta associazione tra grado di compenso glicemico e rischio di eventi cardiovascolari nei diabetici è ampiamente documentata in letteratura. Tuttavia, gli studi finalizzati ad ottenere un controllo glicemico intensivo hanno portato a risultati non univoci per quanto riguarda l'impatto favorevole di un ottimale compenso glicemico sul rischio di mortalità totale e cardiovascolare. Uno studio pubblicato nel 2014 condotto su oltre 300.000 diabetici tipo 2 ha confermato la stretta associazione tra controllo glicemico e rischio di cardiopatia ischemica (12). In tale studio i pazienti sono stati sottoposti ad un follow up di circa 6 anni, al termine del quale è emersa un'associazione altamente significativa tra HbA1c e rischio di cardiopatia ischemica, indipendentemente dai principali fattori di rischio cardiovascolare coesistenti, con il rischio più basso in presenza di HbA1c <42 mmol/molHb ed un aumento lineare del rischio cardiovascolare pari al 2% nella popolazione afro-americana e al 6% in quella bianca, per ogni aumento di 1% del livello di HbA1c (12). Alla luce dei risultati di questo e di molti altri studi affini sono stati disegnati e condotti numerosi studi di intervento volti a comparare l'impatto sul rischio di mortalità totale e cardiovascolare sortito da diversi regimi di terapia ipoglicemizzante, in particolare confrontando quelli intensivi e quelli convenzionali. Il primo di tali studi che hanno confrontato la terapia aggressiva con quella tradizionale in una popolazione diabetica tipo 2 di breve durata di malattia e senza complicanze cardiovascolari è stato l'UKPDS (13) nel quale, al termine del periodo di follow-up medio di 5 anni, ha dimostrato come uno stretto controllo della glicemia sia in grado di ridurre in maniera significativa il rischio di complicanze microvascolari e del 16% dell'incidenza di infarto miocardico (non statisticamente significativo). Proseguendo il follow up per altri 5 anni (14), in terapia meno controllata e/o aggressiva, si è potuto osservare che i pazienti che erano stati inizialmente randomizzati al braccio di cura intensiva con un livello di HbA1c minore di 53 mmol/molHb, pur presentando successivamente livelli più elevati di HbA1c, sovrapponibili a quelli dei pazienti originariamente randomizzati al braccio di intervento standard, hanno presentato una persistente riduzione del rischio di complicanze microvascolari e di mortalità totale e cardiovascolare, suggerendo il concetto della cosiddetta "memoria metabolica" (analogamente ai risul-

tati degli studi nel diabete tipo 1). Quando i regimi di cura intensiva e convenzionale sono stati applicati su pazienti con lunga durata di malattia e/o complicanze cardiovascolari presenti, i risultati dei trials clinici di intervento nei diabetici tipo 2 sono stati completamente differenti. Gli studi ADVANCE (15), ACCORD (16) e VADT (17) hanno infatti dimostrato risultati neutri o addirittura negativi in termini di riduzione del rischio di mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti che venivano randomizzati a regimi di trattamento ipoglicemizzante intensivo. Specificatamente, negli studi ADVANCE e VADT non è stata osservata alcuna riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, della mortalità cardiovascolare e delle mortalità per tutte le cause nei pazienti in terapia intensiva, mentre nello studio ACCORD i risultati sono stati addirittura negativi per un eccesso di mortalità osservata nei pazienti con HbA_{1c} minore di 51.9 mmol/molHb. In definitiva il tentativo di portare la glicemia di un paziente diabetico ad un livello prossimo alla normalità non ha dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari nel breve periodo, suggerendo al contrario, in alcune categorie di pazienti più fragili, un aumento del rischio. I principali indiziati associabili al fallimento della terapia intensiva in termini di riduzione del rischio cardiovascolare sono verosimilmente la durata del diabete, l'entità e la rapidità di riduzione dell'HbA_{1c}, lo stato clinico generale e soprattutto la coesistenza di complicanze cardiovascolari.

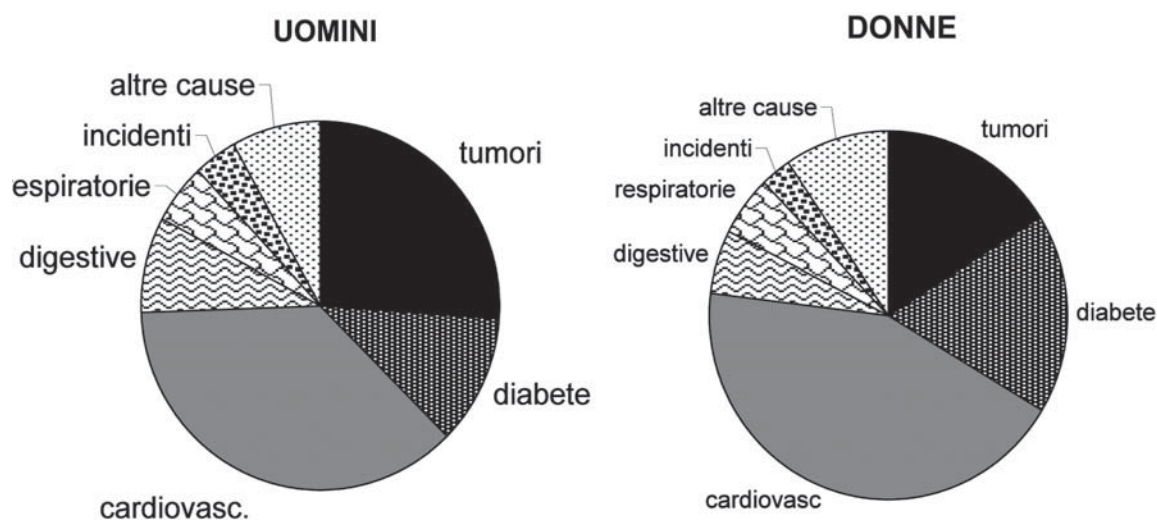
Proprio alla luce di tali ampi trials clinici, gli attuali standard di cura italiani ed internazionali del diabete raccomandano un'attenta fenotipizzazione clinica del paziente diabetico ed un approccio personalizzato alla cura con individuazione degli obiettivi terapeutici.

MORTALITÀ PER CAUSE SPECIFICHE NEL DIABETE TIPO 2

In Italia le principali cause di morte tra i diabetici tipo 2 sono nell'ordine le malattie cardiovascolari, i tumori, il diabete e le malattie dell'apparato digerente, che sono responsabili rispettivamente del 40.4%, del 20.9%, del 14.4% e del 6.9% di tutti i decessi nel Verona Diabetes Study (5-7,8) (Figura 2). I decessi per malattie cardiovascolari sono risultati addirittura il 45.1% di tutte le morti nello studio di Casale Monferrato (3). Le morti che riconoscono nel diabete la causa iniziale hanno in genere come causa terminale una patologia cardiovascolare; se teniamo conto di questo fatto, i decessi per malattie cardiovascolari nel Verona Diabetes Study diventano il 55% del totale.

Nel Verona Diabetes Study (7) l'incremento della mortalità osservato nei pazienti diabetici appare dovuto essenzialmente ad un aumento di mortalità per diabete e per malattie cardiovascolari. Se consideriamo il rapporto tra morti osservate e morti attese (SMR), oltre all'eccesso di mortalità per diabete (SMR=4.47, IC 95% 3.91-5.10) e malattie cardiovascolari (SMR=1.34, IC 95% 1.23-1.44), nel Verona Diabetes Study risultava significativo anche l'eccesso di mortalità per malattie

Figura 2 ♦ Percentuale della mortalità complessiva attribuibile alle varie cause di morte nel Verona Diabetes Study (6).



dell'apparato digerente (SMR=1.83, IC 95% 1.50-2.21). Il diabete quasi raddoppiava la mortalità per malattie gastrointestinali, tuttavia questo surplus di mortalità non incideva molto sulla mortalità totale, dal momento che la mortalità di base per malattie gastrointestinali risultava essere piuttosto bassa.

Nell'ambito delle malattie dell'apparato digerente è da segnalare l'eccesso di mortalità per "epatopatie croniche e cirrosi" (SMR=2.52, IC 95% 1.96-3.20), mentre l'incremento della mortalità cardiovascolari è sostanzialmente dovuto a cardiopatie ischemiche (SMR=1.41, IC 95% 1.24-1.62) ed ictus (SMR=1.48, IC 95% 1.25-1.73). Nelle donne diabetiche è più evidente l'eccesso di mortalità per malattie cerebrovascolari (SMR=1.57, IC 95% 1.27-1.92 contro un SMR di 1.35, IC 95% 1.02-1.74 negli uomini); negli uomini affetti da diabete è più pronunciato l'aumento dei decessi per epatopatie croniche e cirrosi (SMR=2.82, IC 95% 2.08-3.76 contro un SMR di 2.04, IC 95% 1.26-3.12 nelle donne).

È significativo come attualmente il diabete stesso venga considerato addirittura una malattia cardiovascolare (20).

Lo studio effettuato sui diabetici di Casale Monferrato (3) ha confermato l'esistenza di un eccesso di mortalità per malattie cardiovascolari negli uomini (SMR=1.32, IC 95% 1.08-1.59) e per malattie dell'apparato digerente nelle donne (SMR=1.71, IC 95% 1.02-2.71).

DIABETE TIPO 1 ED ECCESSO DI MORTALITÀ TOTALE E CARDIOVASCOLARE

La sopravvivenza dei diabetici di tipo 1 prima della scoperta dell'insulina nel 1922 era estremamente breve: il 50% dei pazienti moriva entro i primi 20 mesi dalla diagnosi e meno del 10% sopravviveva a 5 anni. L'introduzione della terapia insulinica ha rappresentato una pietra miliare nella cura del diabete tipo 1, rivoluzionando l'aspettativa di vita di tali pazienti. Oggi, a distanza di circa mezzo secolo, la terapia insulinica intensiva è diventata l'approccio standard di cura del diabete tipo 1, accompagnandosi a continui miglioramenti in termini di dispositivi iniettivi, sistemi di monitoraggio glicemico e tipologie di insulina. Il quesito che ci si pone alla luce di tali progressi terapeutici è se l'aspettativa di vita del paziente con diabete tipo 1 sia uguale a quella delle persone senza diabete e quali siano gli eventuali fattori di rischio coinvolti nel condizionare l'attesa di vita. Su questi quesiti sono recentemente stati pubblicati alcuni studi clinici di grande rilevanza.

Impatto del controllo glicemico intensivo precoce sul rischio di mortalità totale e cardiovascolare nel diabete tipo 1

In passato 2 grandi studi hanno valutato gli effetti del trattamento intensivo del diabete tipo 1 sul rischio di complicanze micro e macrovascolari ed il suo impatto sulla qualità di vita dei pazienti:

- nel DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1441 pazienti con diagnosi di DM1 a 13-39 anni, durata di malattia di 1-15 anni, randomizzati a terapia intensiva o convenzionale) sono stati valutati gli effetti del trattamento intensivo sull'insorgenza delle complicanze micro e macrovascolari. I partecipanti erano stati assegnati in modo randomizzato a ricevere terapia intensiva (n=711), volta a ottenere una glicemia prossima alla normalità, o terapia convenzionale (n=730) con l'obiettivo di evitare ipoglicemie sintomatiche ed iperglicemia conclamata (18). La pubblicazione dei risultati di tale studio è la base dell'attuale raccomandazione del trattamento del diabete tipo 1 mediante terapia insulinica intensiva multi-iniettiva, avendo dimostrato, dopo un follow up di circa 6.5 anni, che una cura intensiva e precoce è in grado di ridurre del 50-70% il tasso di complicanze.

- dopo la conclusione del DCCT i pazienti sono stati seguiti nello studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Control and Complications, osservazionale multicentrico) con lo scopo di valutare gli effetti a lungo termine dei 2 bracci di trattamento, dopo aver raccomandato a tutti i pazienti di seguire un regime di cura intensiva (19). Durante tale studio i livelli di HbA1c, che nello studio DCTT si erano ridotti di circa il 2% nei pazienti in terapia intensiva rispetto al braccio standard, si erano equiparati. Lo studio, recentemente apparso su JAMA, ha pubblicato i dati emersi dal follow-up proprio di tali 2 studi, durato complessivamente 27 anni, con lo scopo di valutare gli effetti a lungo termine della terapia intensiva del diabete tipo 1 sulla mortalità rispetto alla terapia convenzionale.

I risultati sono riportati di seguito:

- **numero totale di decessi** (107/1441: 7.4%): 64 nel gruppo di terapia standard (TS) vs 43 nel gruppo di terapia intensiva (TI)

- **principali cause di decesso:**

eventi cardiovascolari: 24 decessi (22,4%): 9 (TI) vs 15 (TS);

neoplasie: 21 decessi (19,6%): 7 (TI) vs 14 (TS);

complicanze acute del diabete: 19 decessi (17,8%): 9 (TI) vs 10 (TS)

incidenti/suicidi: 18 decessi (16,8%): 13 (TI) vs 5 (TS)

complicanze renali: 7 decessi (6,5%): 1 (TI) vs 6 (TS)

Tutte le differenze tra i due gruppi di pazienti sono risultate statisticamente significative. Il rischio di mortalità totale nel gruppo di pazienti a intensivo è risultato inferiore a quella nel gruppo a trattamento convenzionale, anche se la riduzione del rischio assoluto era minima (di circa 1/1000 pazienti-anno). Nel gruppo dei pazienti in terapia convenzionale è stato osservato un maggior numero di decessi per complicanze vascolari, renali e neoplastiche, associate al peggior compenso glicemico, con dimostrazione dell'impatto favorevole sortito dal controllo glicemico intensivo precoce sul rischio di complicanze micro vascolari e di mortalità totale e conseguente raccomandazione di estendere a tutti i pazienti un regime intensivo di cura sin dalle fasi precoci della malattia.

È importante rimarcare che nonostante i valori di HbA_{1c} dei 2 gruppi di trattamento siano diventati sovrapponibili nel corso del follow-up, suggerendo così una riduzione dell'aderenza dei pazienti alla terapia intensiva, gli effetti positivi del precedente regime intensivo si sono mantenuti nel tempo, confermando il concetto della *glucose legacy* e rafforzando la raccomandazione di una maggiore aggressività terapeutica nei pazienti diabetici tipo 1 con breve durata di malattia e anamnesi negativa per eventi cardiovascolari maggiori. Questi risultati forniscono dunque rassicurazione che la terapia insulinica intensiva attuata nei primi 15 anni d'insorgenza della malattia è associata ad una riduzione della mortalità, confermando nel diabete mellito di tipo 1 quanto osservato nel diabete di tipo 2 sull'opportunità di terapia intensiva precoce.

Grado di compenso glicemico e mortalità nel diabete tipo 1

I pazienti affetti da diabete tipo 1 presentano un aumento del rischio di mortalità sia totale che correlata ad eventi cardiovascolari anche se non è noto come tale associazione correli con l'adeguatezza del compenso glicemico. Su tale aspetto sono stati pubblicati nel 2014 i risultati di uno studio osservazionale, il quale ha determinato, utilizzando il registro nazionale svedese del diabete, il tasso di mortalità in pazienti affetti da diabete tipo 1 (in totale 33.915 pazienti, per ognuno dei quali sono stati selezionati 5 controlli comparabili per età, sesso e regione per un totale di 169.249 soggetti), l'ha comparato con quello della popolazione generale ed ha inoltre valutato l'impatto dei diversi gradi di controllo glicemico (espresso come livello di HbA_{1c}) sul rischio di morte per tutte le cause e per causa cardiovascolare nel corso del follow-up durato 8 anni (20). Sono state valutate in particolare mortalità totale, causa di morte, presenza di complicanze e comorbidità. I risultati di tale studio suggeriscono una correlazione diretta tra tasso di mortalità totale e livello di HbA_{1c}. La mortalità totale dei soggetti con diabete di tipo 1 è risultata doppia rispetto alla popolazione non-diabetica, e le cause cardiovascolari di morte sono risultate all'incirca triplicate rispetto ai controlli (Tabella 1). Questo rischio è risultato direttamente proporzionale al controllo metabolico misurato come livello di emoglobina glicosilata pur rimanendo circa raddoppiato anche nei pazienti con compenso glicemico ottimale suggerito da un livello di HbA_{1c} ≤ 51,9 mmol/molHb.

Tabella 1 ♦ Rischio relativo di mortalità totale e cardiovascolare in accordo ai livelli di HbA_{1c}.

HbA _{1c} (mmol/molHb)	RR per Mortalità totale	RR per Mortalità cardiovascolare
< 53	2.36	2.92
53-61.7	2.38	3.39
62.8-71.5	3.11	4.44
72.6-81.4	3.65	5.35
>81.4	8.51	10.46

Questo conferma ulteriormente l'importanza di mantenere l'HbA_{1c} <53 mmol/molHb per ridurre il rischio di mortalità.

Relazione tra diabete tipo 1 ed aspettativa di vita rispetto a quella della popolazione generale non diabetica

L'aspettativa di vita attuale per gli adulti con diabete tipo 1 non è ancora uguale a quella delle persone senza diabete, come è recentemente emerso da uno studio pubblicato da un gruppo di ricercatori scozzesi (21). In tale studio prospettico di coorte basato sui dati dei Registri Nazionali Scozzesi di adulti di almeno 20 anni di età con e senza diabete, si riporta l'attesa di vita attuale per gli adulti con diabete di tipo 1 in un campione di popolazione per un totale di 24.691 pazienti (21). I risultati riportano che all'età di 20 anni, le donne e gli uomini con diabete tipo 1 possono aspettarsi di vivere rispettivamente 12,9 anni e 11,1 anni in meno rispetto ad adulti di età corrispondente ma senza diabete tipo 1. Complessivamente, il 41% di queste morti premature sono state causate da malattie cardio-circolatorie, il 16 % da cancro, e il 9 % da complicanze acute e da altre cause legate al diabete. La percentuale dei pazienti che è arriva all'età di 70 anni passa dal 76% degli uomini e 83% delle donne non diabetici al 47% e 55% rispettivamente tra i diabetici tipo 1.

Rischio residuo di mortalità anche in presenza di buon compenso glicemico

Anche in presenza di valori di HbA_{1c} <53 mmol/molHb il rischio di mortalità legato al diabete non è azzerato. In accordo ai dati dei recenti studi pubblicati su NEJM (20) e JAMA (21), la mortalità dovuta a cause cardiovascolari rimane ancora assai frequente nella popolazione affetta da diabete tipo 1 e tipo 2 e porta a mortalità prematura, soprattutto in presenza di malattia renale cronica. Però anche in assenza di complicanze renali e con un controllo metabolico adeguato, la mortalità per malattie cardiovascolari rimane significativamente maggiore (circa doppia) nelle persone con diabete di tipo 1 rispetto alla popolazione senza diabete con una riduzione in media dell'aspettativa di sopravvivenza di circa 8 anni. Questi importanti lavori forniscono una forte evidenza di un miglioramento della sopravvivenza del paziente con diabete tipo 1 grazie ai progressi nella cura avvenuti negli ultimi decenni e vi è una certa rassicurazione per il presente che gli sforzi per migliorare il controllo glicemico e le terapie che forniscono protezione renale e riduzione del rischio cardiovascolare possano prevenire o ritardare le complicanze e preservare il futuro delle persone con diabete tipo 1. Ciò nonostante la terapia non è ancora in grado di garantire un adeguato controllo glicemico in tutti i pazienti. Attualmente infatti meno di un diabetico tipo 1 ogni 4 è a target per il controllo glicemico. Abbiamo quindi una terapia efficace, ma non ancora sufficiente e accanto all'invito di usarla nel miglior modo possibile dobbiamo mantenere lo sforzo per trovare strade definitive nella cura.

CONCLUSIONI

La conoscenza della mortalità e delle sue cause nel diabete mellito è di fondamentale importanza per migliorare la cura della malattia e per una corretta allocazione delle risorse. L'utilizzo integrato delle statistiche correnti e di studi di coorte *population-based* può consentire di inquadrare efficacemente il problema.

Non bisogna dimenticare che il diabete mellito è una malattia cronica "curabile". Un modico investimento nell'assistenza diabetologica può consentire una notevole miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti affetti da tale patologia.

Le conseguenze negative della malattia diabetica e per contro gli eventuali successi terapeutici sono distinguibili solo nel lungo periodo, nell'arco di almeno 10-20 anni, sulla base del numero di pazienti che vanno incontro ad infarto, ictus, insufficienza renale, amputazioni, cecità, e da ultimo al decesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Waugh NR, Dallas JH, Jung RT, Newton RW (1989). Mortality in a cohort of diabetic patients: Causes and relative risks. *Diabetologia* 32: 103-104.
2. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Giroto S, Corbellini M, Gemma ML, Moghetti P, Zenere M, Cacciatori V, Zoppini G, de Marco R (1995). The Verona Diabetes Study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 38: 318-325.
3. Bruno G, Merletti F, Boffetti P, Cavallo-Perin P, Bargero G, Gallone G, Pagano G (1999). Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 297-301.

4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M (2015). Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373: 1720-32.
5. Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. La mortalità per causa in Italia: 1980-2002. <http://www.iss.it/site/mortalita/>.
6. de Marco R, Verlato G, Zanolin ME, Locatelli F, Di Cesare G, Giorio MP, Lauriola P, Marinoni A (1997). Atlante della mortalità evitabile della regione Veneto (1969-1991). CLEUP Editrice, Padova.
7. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M (1999). Cause-specific mortality in Type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*, 22: 756-761.
8. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M (2003). Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 26: 1047-1051.
9. Bruno G, Barger G, Vuolo A, Pisu E, Pagano G (1992). A population-based prevalence survey of known diabetes mellitus in Northern Italy based upon multiple independent sources of ascertainment. *Diabetologia* 35: 851-856.
10. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB (1988). Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 128: 389-401.
11. Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, Lv Q, Zhang F, Hu R, Tong N (2016). 'Effects on All-cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Comparing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials'; *Clin Ther* 38: 372-386.
12. Zhao W1, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G (2014). 'HbA1c and coronary heart disease risk among diabetic patients'; *Diabetes Care* 37: 428-35.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998). 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* 352:837-53.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 359: 1577-89.
15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes (2008). *N Engl J Med* 358: 2560-72.
16. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (2008). *N Engl J Med* 358: 2545-59.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD (2009). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes *N Engl J Med* 360: 129-39.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
19. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group (2015). Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 313: 45-53.
20. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A (2014). Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371: 1972-82.
21. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, Leese G, Leslie P, McCrimmon RJ, Metcalfe W, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Sattar NA, Traynor JP, Colhoun HM; Scottish Diabetes Research Network epidemiology group (2015). Scottish Renal Registry Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA* 313: 37-44.

Costi diretti del diabete in Italia

Eva Pagano¹, Graziella Bruno²

*Unità di Epidemiologia Oncologica, Ospedale "Città della Salute e della Scienza" e CPO Piemonte, Torino;
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino²*

INTRODUZIONE

Il diabete rappresenta un grave onere a carico dei bilanci economici dei sistemi sanitari nazionali.

Le stime più prudenti¹ dell'International Diabetes Federation indicano, per l'anno 2015, un livello di spesa per il trattamento dei pazienti diabetici pari all'11.6% del totale della spesa sanitaria mondiale, con una variabilità compresa tra il 5 ed il 20% per la maggior parte dei paesi.

La proporzione per i paesi europei, inclusa l'Italia, è globalmente del 9%.

La spesa mondiale per la prevenzione ed il trattamento del diabete e delle sue complicanze è stata stimata dall'IDF, per l'anno 2015, pari a 673 miliardi di dollari americani (US\$). Le proiezioni per l'anno 2040 stimano una spesa di oltre US\$ 802 miliardi, con una crescita del 20%, a fronte di una sostanziale stabilità della popolazione attesa. In Italia la spesa totale stimata dall'IDF per il 2015 è pari a US\$ 12 miliardi, con una crescita prevista per il 2040 del 14.4% ovvero lievemente più contenuta di quella prevista a livello Europeo (18%).

A livello internazionale la spesa ha un peso molto differenziato tra le diverse aree geografiche. Utilizzando stime corrette per le differenze nel poter d'acquisto di ciascuna nazione, è possibile comparare la spesa pro capite tra le diverse realtà assistenziali. Per il 2015, la spesa media sanitaria dovuta al diabete è stimata pari a 5458 dollari internazionali (I\$) nei paesi ad alto reddito, mentre è stimata pari a I\$765 nei paesi a reddito medio-basso.

Per l'Italia tale spesa media per l'anno 2015 è stimata pari a I\$3419, ovvero lievemente superiore alla media dei paesi dell'Unione Europea, pari a I\$2821 (Figura 1).

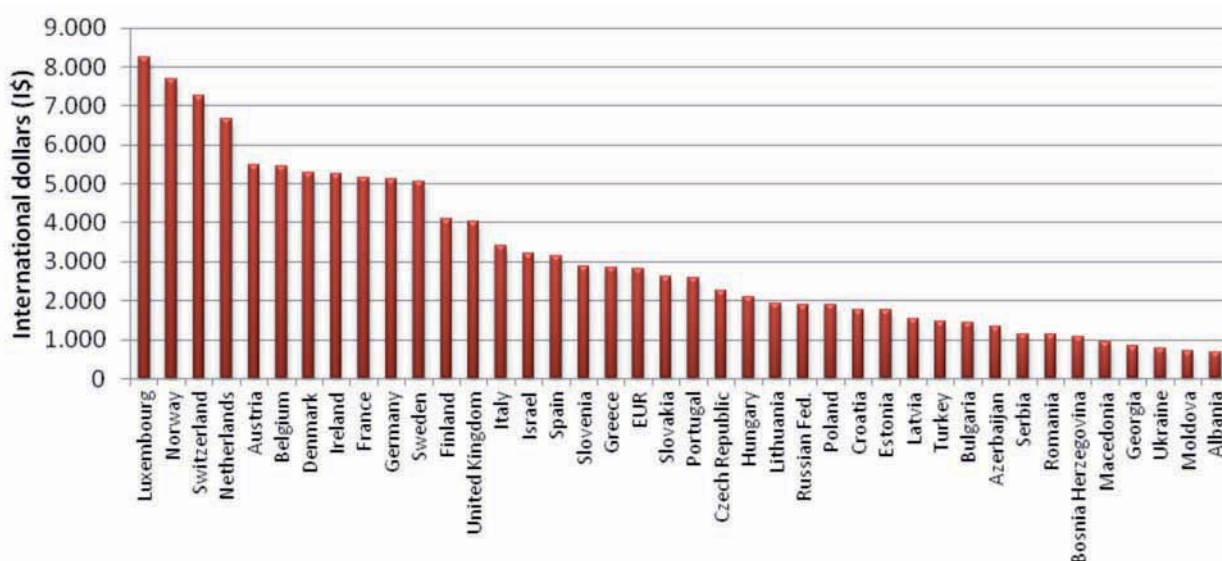
Per quanto riguarda il contributo delle diverse risorse assistenziali al totale dei costi sanitari per il diabete, la maggior parte degli studi pubblicati concorda circa la rilevanza dei costi di ospedalizzazione (intorno al 50% del totale), seguiti dai farmaci (25-30%) e dalle prestazioni ambulatoriali (diagnostica e visite, pari a circa il 15-20%).

Altrettanto consolidate sono le evidenze relative al maggior costo assistenziale dei pazienti affetti da diabete rispetto ai non diabetici. Tale eccesso di spesa è stimato, a seconda delle metodologie di analisi impiegate, compreso tra 1.5 e 4.4, soprattutto a causa di un maggior ricorso alle cure ospedaliere. Recenti studi hanno evidenziato che questo differenziale si mantiene nel corso del tempo e anche analizzando la spesa assistenziale sull'intero arco di vita, nonostante la ridotta aspettativa di vita dei pazienti diabetici.

Da un punto di vista sociale, il diabete determina anche un importante onere economico a carico dei pazienti e delle loro famiglie (out-of-pocket). Il livello degli esborsi diretti da parte dei paziente dipende tuttavia dalle caratteristiche del

¹ La metodologia di stima prudenziale della International Diabetes Federation è basata sull'assunzione che la spesa per assistenza sanitaria per i soggetti con diabete sia in media 2 volte più elevata di quella dei soggetti senza diabete.

Figura 1 ♦ Spesa sanitaria media (I\$ 2015) stimata per il diabete nei paesi dell'Unione Europea (anno 2015).



Fonte: elaborazione da IDF-Atlas 2015

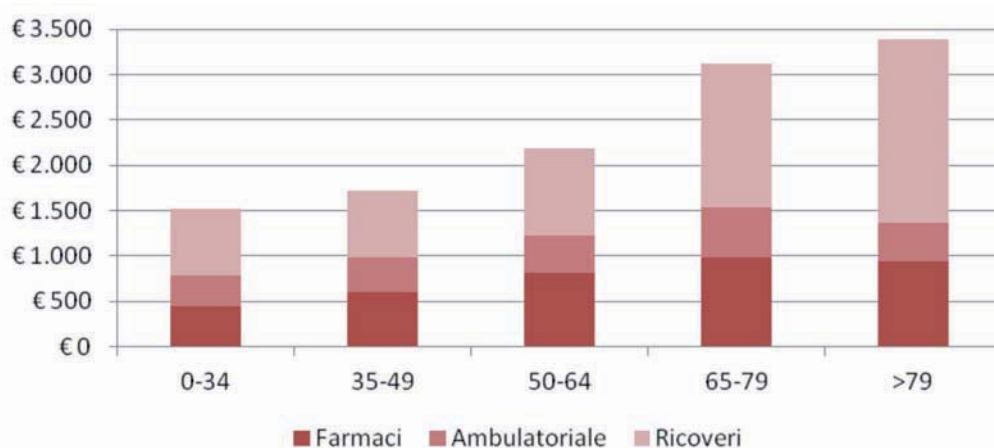
sistema sanitario e dalla relativa capacità di garantire ai cittadini una copertura dei costi assistenziali. Anche in questo caso si evidenzia una grande disparità a livello internazionale, tra paesi ad elevato reddito con sistema universalistico pubblico, in cui i costi assistenziali sono interamente coperti, e paesi a reddito medio-basso, in cui le spese mediche vengono coperte in larga misura (40-60%) o addirittura totalmente dal paziente.

Infine, il diabete è causa di una enorme perdita di produttività, risultante dalla morbilità (giorni di lavoro perso, minore efficienza produttiva, pensionamento anticipato) e mortalità. Tali costi sociali, benché di più difficile quantificazione, rappresentano un pesante onere economico per la società.

I COSTI DIRETTI SANITARI IN ITALIA

Un recente studio dell'Osservatorio ARNO-CINECA, realizzato in collaborazione con la SID, ha prodotto stime dei costi assistenziali del paziente diabetico, a partire dai dati amministrativi di un campione di 4 ASL a livello nazionale. Il

Figura 2 ♦ Costi medi sanitari annui dei pazienti diabetici per tipo di risorsa (ospedalizzazione, farmaci e attività ambulatoriale) e classe d'età. Anno 2012.



campione ha analizzato i dati relativi ai consumi sanitari (ospedalizzazione, farmaci e attività ambulatoriale) della popolazione diabetica residente nell'anno 2012, pari a circa 130.000 soggetti. Il costo medio annuo per paziente è stato stimato pari a €2792, con un peso dell'assistenza ospedaliera pari al 51%, della spesa farmaceutica del 32% e dell'assistenza ambulatoriale del 17%. Tale composizione della spesa sanitaria è del tutto in linea con i risultati di un precedente studio di popolazione condotto nella Regione Lombardia, che per l'anno 2000 aveva stimato una spesa media di €3315.

I costi medi sono positivamente correlati al crescere della fascia di età (Figura 2), passando da circa €1500 nella fascia giovanile, a i quasi €3400 nella fascia oltre i 79 anni di età.

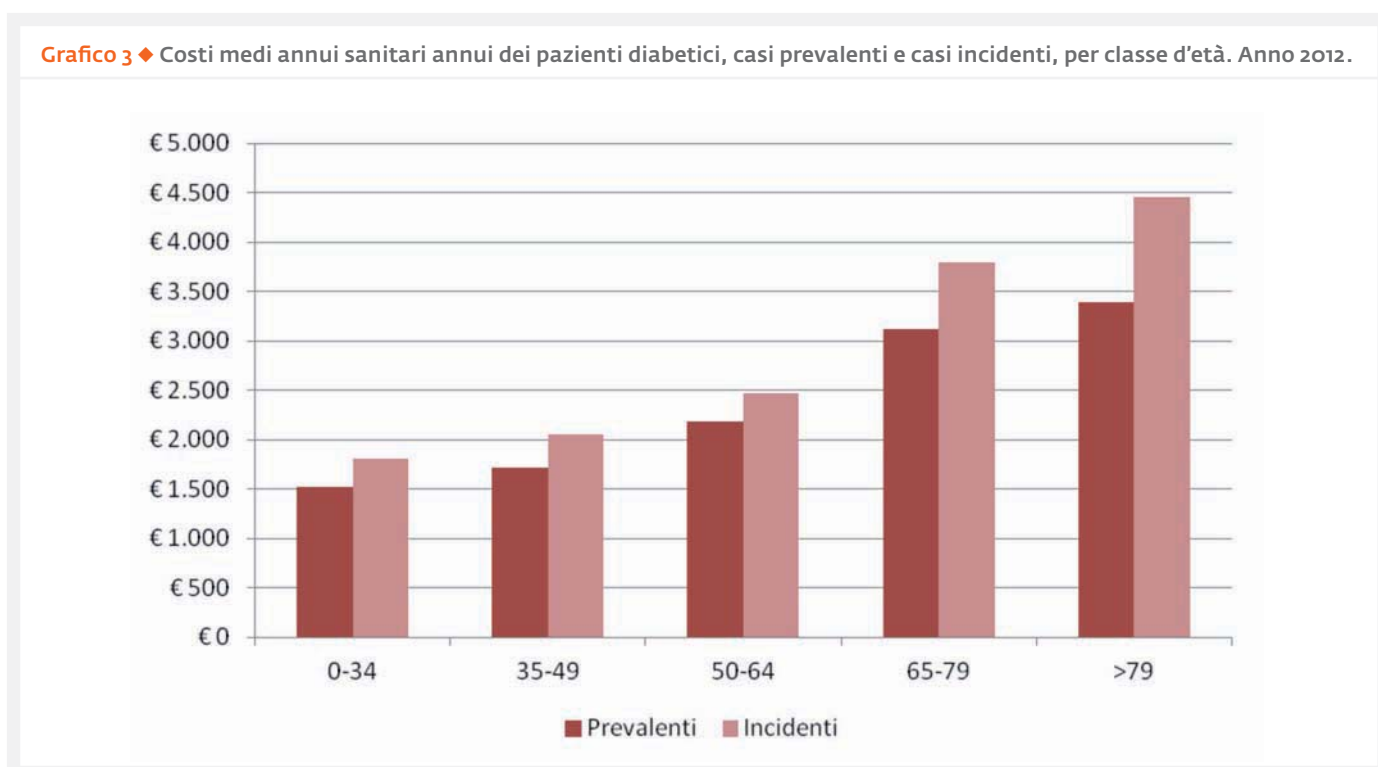
Una sotto analisi dello studio ARNO-SID, sui soli casi incidenti ha stimato invece un costo medio annuo di €3151, con un peso maggiore delle ospedalizzazioni (64%). Tale maggiore spesa rispetto ai casi prevalenti è stata descritta per tutte le fasce di età considerate (Figura 3).

La popolazione diabetica impegna una spesa sanitaria annua molto più elevata del resto della popolazione sia medicalizzata che generale. In Italia, stime relative al confronto dei costi medi dei pazienti con diabete rispetto ai non diabetici sono state prodotte, in passato, da numerosi studi:

- lo studio di popolazione torinese relativo all'anno 2003, condotto a partire dai dati dal Registro Regionale Diabetici e del Registro di popolazione ha stimato il costo medio per paziente diabetico pari a circa quattro volte superiore a quello stimato per la popolazione non diabetica (896€; IC95%: 894-897), con un differenziale particolarmente elevato per le classi di età più giovani (rapporto costo diabetici vs. non diabetici di 7.2 per età <45 anni);
- un precedente studio dell'osservatorio ARNO relativo all'anno 2006 aveva stimato un rapporto di 1.5, ovvero molto più contenuto rispetto a quello evidenziato nello studio torinese;
- infine, uno studio di popolazione, condotto dalla Regione Emilia-Romagna attraverso l'utilizzo delle fonti informative amministrative comunemente disponibili presso le Aziende sanitarie, ha stimato per l'anno 2007 una spesa procapite di circa 2,5 volte superiore tra i diabetici rispetto al resto della popolazione.

I DETERMINANTI DI COSTO

La maggior parte della spesa associata alla patologia diabetica è determinata dal trattamento delle complicanze, non solo nell'anno di insorgenza della complicanza stessa, ma anche stabilmente negli anni successivi. I risultati degli studi



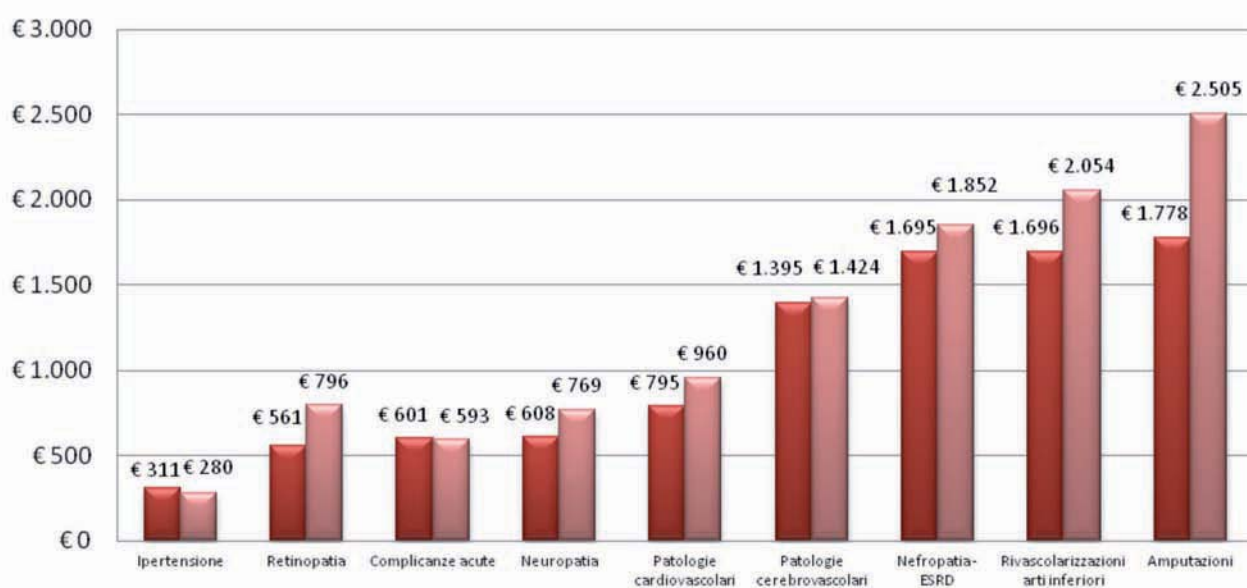
anglosassoni fino ad ora condotti hanno evidenziato questo aspetto e quindi l'importanza di rafforzare i programmi per il miglioramento della gestione del diabete e la riduzione del rischio di complicanze, come strumento fondamentale per il controllo della crescita della spesa sanitaria dal diabete, attesa nei prossimi anni.

In Italia lo studio osservazionale ARNO-SID ha prodotto stime relative ai costi addizionali determinati dalle diverse complicanze e comorbidità sulla spesa sanitaria media annua, a parità di altre caratteristiche demografiche e cliniche del paziente.

Le complicanze del diabete che determinano il maggiore impatto sui costi assistenziali risultano essere le nefropatie, le amputazioni e le rivascularizzazioni degli arti inferiori con un costo addizionale intorno ai 4,5-5 mila euro, seguiti dalle patologie cerebrovascolari con un incremento di costo intorno ai 3500 euro. Seguono le patologie cardiovascolari, la retinopatia, la neuropatia e le complicanze acute, con un costo addizionale compreso tra 1500 e 2000 euro (Figura 4). In termini relativi, l'impatto sui costi assistenziali delle complicanze per i casi incidenti, nello stesso studio, è risultato del tutto simile in termini relativi, e quindi lievemente superiore in termini assoluti, da quello stimato per i casi prevalenti. Altri importanti determinanti del livello di spesa sanitaria sono la lunga durata di malattia e il tipo di trattamento farmacologico antidiabete, in particolare con insulina.

Infine, un fattore rilevante rispetto al livello di spesa assistenziale potrebbe essere identificabile nel modello organizzativo di gestione del paziente, ma i dati in merito sono limitati e potenzialmente affetti da distorsione da selezione dei pazienti. Uno studio condotto sulla popolazione dei residenti a Torino nell'anno 2003 ha analizzato l'impatto su costi ed esiti dei pazienti tra i pazienti gestiti con una modalità definita dagli autori non strutturata (ovvero dal medico di medicina generale, con scarsa adesione alle linee guida) e pazienti seguiti anche da un centro antidiabete e con una maggiore aderenza alle linee-guida. L'incremento di spesa (+8%) riscontrato nei primi è da attribuirsi ad una maggiore frequenza di ospedalizzazioni (+31%), che economicamente hanno un peso maggiore rispetto al maggior costo dovuto alle visite e alle medicazioni, determinato dal modello di cura più strutturato. È verosimile tuttavia che altre variabili siano associate sia alla assenza di visite diabetologiche sia al maggior rischio di ospedalizzazione (per es. comorbidità), per cui sono necessari studi ad hoc per meglio definire l'impatto del modello assistenziale sui costi diretti.

Figura 4 ♦ Impatto delle complicanze del diabete sui costi medi annui sanitari in una coorte di pazienti diabetici (anno 2012).



I COSTI SOCIALI

In Italia, vi è scarsa disponibilità di dati circa i costi derivanti dalla mancata produttività del paziente diabetico. Solo lo studio CODE-2, relativo al 1998 con disegno campionario, aveva rilevato il numero di giornate lavorative perse a causa della malattia. A partire da tale dato e stimando il valore economico di ciascuna giornata pari a 116€, il costo totale per la mancata produttività era risultato in totale pari a €234 milioni, ovvero una percentuale molto bassa del totale dei costi stimati nel campione. Tale basso valore è dovuto alla modalità di quantificazione, che risente dell'alto numero di soggetti non più in attività lavorative (87%).

Uno studio della London School of Economics ha analizzato in modo comparativo in 5 paesi europei, tra cui l'Italia, il "burden of disease" legato alla patologia diabetica. Tra le altre elaborazioni, è stata anche tentata una stima dei costi indiretti sanitari per l'anno 2010, focalizzando l'analisi sui costi legati all'assenteismo lavorativo, al pensionamento anticipato e all'assistenza sociale, legati alla patologia diabetica. Lo studio stimava un costo indiretto a livello nazionale di €12 miliardi, ovvero pari a 1,5 i costi diretti sanitari stimati dallo stesso studio per l'anno 2010 pari a circa €8 miliardi. La non trascurabilità di tale risultato, che per motivi metodologici evidenziati dall'autore è probabilmente affetto da una sottostima, suggerisce l'importanza di approfondire questo aspetto anche in Italia, attraverso opportuni studi campionari.

BIBLIOGRAFIA

- Alva ML, Gray A, Mihaylova B, Leal J, Holman RR. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84). *Diabet Med.* 2015; 32: 459-466.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1033-1046.
- Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Demaria M, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 22:684-90, 2012.
- De Palma R., Nobilio L., Mall S. et al. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (anni 2005-2007). Collana Dossier n. 179. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2009.
- Giorda CB, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Petrelli A, Gnani R. Comparison of direct costs of type 2 diabetes care: different care models with different outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Jul; 24(7): 717-24.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Kanavos, P., S. van den Aardweg, and W. Schurer, Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries, in *LSE Health.* 2012, London School of Economics. London.
- Li, R., et al., Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2013; 19(5): p. 421-30.
- Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M; ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 May; 21(5): 339-46.
- Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 105: 151-163.
- Ozieh MN, Bishu KG, Dismuke CE, Egede LE. Trends in Healthcare Expenditure in United States Adults With Diabetes: 2002-2011. *Diabetes Care.* 2015; pii: dc150369.
- Scalone L, Cesana G, Furneri G, Ciampichini R, Beck-Peccoz P, Chiodini V, Mangioni S, Orsi E, Fornari C, Mantovani LG. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One.* 2014 Dec 3; 9(12): e113741.
- Zhuo X, Zhang P, Barker L, Albright A, Thompson TJ, Gregg E. The lifetime cost of diabetes and its implications for diabetes prevention. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2557-2564.
- Zhuo X, Zhang P, Hoerger TJ. Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *Am J Prev Med.* 2013 Sep; 45(3): 253-61.

Il Piano Nazionale sul Diabete e la programmazione sanitaria per l'assistenza diabetologica

Paola Pisanti

Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

Oggi in Italia il Diabete ha un attento focus osservazionale e avere un Piano nazionale sul diabete che rinforza i contenuti delle norme e degli atti di programmazione sicuramente è una grande vittoria a cui hanno contribuito le strategie implementate a livello della Direzione generale della programmazione del Ministero della Salute, che hanno voluto rendere sempre più stretta la collaborazione fra il mondo scientifico, le istituzioni pubbliche e private e le associazioni dei pazienti, senza prevaricazioni ma con un interesse comune: la salute delle persone.

Cosa propone il piano?

obiettivi, strategie ed azioni

Il Piano nazionale per la malattia diabetica, sancito con accordo nel dicembre del 2012 ai sensi dell'Articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano su proposta del Ministro della Salute punta sia sulla prevenzione primaria, come già previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione, sia su un approccio integrato e multidisciplinare di presa in carico del diabetico. Esso propone obiettivi, strategie e strumenti volti a superare i problemi riscontrati in termini di prevenzione sanitaria e promozione della salute, riorganizzazione delle cure primarie, integrazione delle reti assistenziali, integrazione tra diversi livelli di assistenza e integrazione socio-sanitaria. Con il Piano sulla malattia diabetica l'Italia è stato il primo Paese al mondo a dotarsi quindi sia di una specifica legge (legge 16 marzo 1987, n. 115: Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito) che disciplina ed identifica i criteri per l'assistenza alle persone affette da diabete mellito e ne proclama i diritti non solo nell'ambito clinico ma anche in quello lavorativo e scolastico che di un Piano sulla malattia diabetica, che ha voluto contribuire ulteriormente alla presa di coscienza delle problematiche legate alla cura di queste persone affette da una malattia di lunga durata e con un peso sanitario e sociale dovuto in particolar modo alle gravi complicanze.

Il Piano è la risposta concreta alle indicazioni europee che hanno evidenziato che il diabete di tipo 2 e le relative complicanze (cardiovascolari, renali, oftalmologiche e podologiche) sono spesso diagnosticati tardivamente e che le misure preventive, una diagnosi precoce e un'efficace gestione della malattia possono comportare una riduzione della mortalità dovuta al diabete nonché un aumento della speranza di vita e della qualità di vita delle popolazioni europee.

Per chi è scritto il piano?

persone con diabete, i caregiver, le donne con diabete pregravidico e gestazionale, i giovani con diabete

Il documento è scritto per le persone che hanno il diabete, quelli che assistono le persone con diabete, sanitari e non, per le donne con diabete gestazionale e le persone a rischio di sviluppare il diabete in futuro.

Sicuramente il Piano ha creato una rivoluzione culturale riguardo all'idea comune sul diabete, dando alla patologia un

alto interesse dal punto di vista di impatto sociale, con l'obiettivo di superare il vecchio approccio clinico di diagnosi e terapia esclusivamente farmacologica.

A quali esigenze risponde il piano?

Risponde all'esigenza di definire non solo cosa fare ma soprattutto come fare

Il Piano, nel rispetto delle funzioni del Servizio Sanitario e nel rispetto dei principi di sussidiarietà e leale collaborazione ha coerenza con le sollecitazioni nazionali e internazionali sul diabete e considera aspetti nuovi quali il ruolo del volontariato, la centralità della persona e della famiglia, il territorio come luogo che analizza i bisogni.

Tiene conto inoltre dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, delle linee guida esistenti, delle indicazioni esistenti a livello internazionale, rispettando l'assetto ordinamentale determinato dalla modifica del titolo V della Costituzione, che lascia tutt'ora attuali le finalità generali individuate dalla legge 115 e dall'Atto di intesa del 1991. Il Piano nel rispondere all'esigenza di definire non solo "cosa fare" ma soprattutto come fare, per rendere i servizi efficaci, efficienti in termini di prevenzione e assistenza e assicurare equità di accesso, tenendo conto delle differenze sociali, culturali, demografiche e geografiche, definisce ampi obiettivi (generali e specifici) e le linee strategiche ed azioni per specifici interventi, descrive modelli per ottimizzare la disponibilità e l'efficacia dell'assistenza, evidenzia le aree che richiedono ulteriore sviluppo, suggerisce modalità per sostenere e integrare i momenti di prevenzione con la cura.

Qual è la mission del Piano?

Centralità della persona migliorandone la tutela e quindi la qualità della vita

La mission del Piano è contribuire al miglioramento della tutela assistenziale della persona con diabete o a rischio di diabete, riducendo il peso della malattia sulla singola persona, sul contesto sociale (amici, parenti, familiari, ambiente di lavoro, scuola) ed a livello di servizio sanitario, rendendo i servizi efficaci ed efficienti in termine di prevenzione e assistenza ed assicurando equità di accesso nei confronti delle disuguaglianze sociali.

Il Piano punta alla centralità della persona ed evidenzia la necessità di interventi trasversali sia sanitari che di altri settori. Esso vuole stimolare tutti gli interlocutori ad attuare quel processo di cambiamento culturale necessario per gestire adeguatamente la cronicità. E il cambiamento culturale non potrà avvenire se non si utilizza la formazione come momento di conoscenza tecnico scientifica e di crescita etica e sociale.

Il Piano prevede obiettivi e strategie affinché il sistema:

- sia efficace ed efficiente, con i risultati basati sull'evidenza;
- focalizzato sulla popolazione in generale ma soprattutto sui bisogni degli individui;
- contempli la partecipazione della comunità attraverso il volontariato nel processo decisionale;
- ponga particolare enfasi sulla prevenzione e riduzione dei fattori di rischio;
- riconosca il ruolo dei providers dell'assistenza primaria nella prevenzione e nella assistenza al diabetico;
- muova da modelli tradizionali con ruoli ben delineati fino a modelli basati su una interdisciplinarietà nell'assistenza, identificando i compiti che devono essere svolti;
- tenga conto di differenze sociali, culturali, demografiche e geografiche mantenendo delle scelte basate su un range di modelli, metodi, attività e risorse che producono simili e positivi outcomes ma che possono essere più o meno adattati a differenti circostanze;
- informi su indicazioni cliniche utili per i coloro che assistono il paziente con diabete o a rischio di diabete;
- colleghi processi efficaci a efficaci risultati attraverso monitoraggio e sistemi di reporting;
- passi attraverso una valutazione con l'utilizzo di un range di indicatori;
- lavori per ottenere dei risultati che possono essere standardizzati in riferimento a criteri che riguardano riduzione del rischio, morbilità, qualità di vita, stato funzionale, soddisfazione del paziente e costi.

L'Italia con il "Piano sulla malattia diabetica" ha voluto condividere con le Regioni questo strumento ottimale per sistematizzare a livello nazionale le attività nel settore, rendere più omogeneo possibile il processo assistenziale e supportare le regioni nel processo di transizione verso un modello integrato, volto a valorizzare tutti gli attori dell'assistenza.

Il filo conduttore del Piano è l'idea di un cambiamento nella tutela della persona con diabete che spinga gli operatori a

Figura 1 ♦



passare dalla cura al prendersi cura attraverso una modifica operativa che il sistema salute deve attuare, per recuperare comportamenti che tengano in considerazione il malato come persona.

Il Piano intende sottolineare, attraverso i suoi 10 obiettivi (Tabella 1) e le aree di miglioramento, che l'assistenza ottimale si ha quando si realizza una gestione integrata che conta sull'attività del medico di medicina generale, del pediatra, dello specialista e di tutti gli operatori sanitari e non coinvolti nella tutela del malato e con i suoi contenuti strategici può essere considerato anche il benchmark del Piano della cronicità attualmente in fase di definizione.

Nel documento una particolare attenzione è stata data al "diabete in età evolutiva" sia per l'incremento costante di incidenza e di prevalenza di questa condizione clinica, con progressiva riduzione dell'età alla diagnosi sia perché tale condizione pone problemi di assistenza del tutto particolari nelle aree che riguardano il controllo della malattia, l'aspettativa di salute, lo sviluppo della persona.

Il Piano sottolinea la necessità che siano individuate a livello locale le migliori condizioni per promuovere un percorso di salute che preveda una azione coordinata e perfettamente in armonia tra famiglia, servizio di diabetologia pediatrica di riferimento, servizi sanitari territoriali, operatori non sanitari ed associazioni di tutela.

Inoltre esso sottolinea la importanza che ci sia tra i vari interlocutori una comune conoscenza delle problematiche inerenti la condizione del diabete in età evolutiva ed enfatizza la necessità di una individuazione puntuale di compiti ed obiettivi dei vari attori coinvolti per contribuire in maniera determinante alla piena integrazione del bambino nella sua vita di relazione.

Con il Piano nazionale sulla malattia diabetica sono state disegnate modalità assistenziali nuove, che richiedono una trasversalità di interventi che coinvolgano i servizi sanitari e sociali, la famiglia, la scuola, il mondo del lavoro e con una maggiore responsabilizzazione di tutti gli interlocutori compreso il cittadino. Inoltre in esso si evidenzia quanto la

Tabella 1 ♦ **Obiettivi generali del Piano.**

1. "Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i Servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate"
2. "Identificare precocemente le persone a rischio e quelle con diabete; prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia attraverso l'adozione di idonei stili di vita. Favorire adeguate politiche di intersectorialità per la popolazione generale e a rischio e per le persone con diabete".
3. "Aumentare le conoscenze circa la prevenzione, la diagnosi il trattamento e l'assistenza, conseguendo, attraverso il sostegno alla ricerca, progressi di cura, riducendo le complicanze e la morte prematura".
4. "Rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali ed alle condizioni di fragilità e/o vulnerabilità socio-sanitaria sia per le persone a rischio che per quelle con diabete"
5. "Assicurare la diagnosi e l'assistenza alle donne con diabete gestazionale; nelle diabetiche in gravidanza raggiungere outcome materni e del bambino equivalenti a quelli delle donne non diabetiche" Migliorare la qualità di vita e della cura e la piena integrazione sociale per le persone con diabete in età evolutiva anche attraverso strategie di coinvolgimento familiare"
7. "Organizzare, ed implementare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione ed al miglioramento dell'assistenza, per una gestione efficace ed efficiente della malattia"
8. "Aumentare e diffondere le competenze tra gli operatori della rete assistenziale favorendo lo scambio continuo di informazioni per una gestione efficace ed efficiente, centrata sulla persona"
9. "Promuovere l'uso appropriato delle tecnologie"
10. "Favorire varie forme di partecipazione, in particolare attraverso il coinvolgimento di Associazioni riconosciute di persone con diabete, sviluppando l'empowerment delle persone con diabete e delle comunità"

cura del diabete nel giovane richieda un approccio combinato di tipo biomedico e psicosociale con particolare attenzione alla quotidianità del bambino e dell'adolescente, cercando di fornire delle risposte utili per il superamento del disagio transitorio, diverso a seconda dell'età e del livello di maturità.

Particolare attenzione viene posta inoltre alla parte relativa al passaggio del diabetico adolescente: dalla gestione del pediatra diabetologo al diabetologo dell'adulto, in quanto questa fase di transizione tra l'infanzia e l'età adulta, che include le variazioni biologiche della pubertà, pone particolari problemi sia al ragazzo sia alla famiglia nonché agli operatori. Fra i vari obiettivi vale la pena ricordare quello relativo al diabete pregravidico e gestazionale che prevede che nelle donne diabetiche in gravidanza il raggiungimento degli outcome materni e del bambino equivalenti a quelli delle donne non diabetiche; promuovere iniziative finalizzate alla diagnosi precoce nelle donne a rischio; assicurare la diagnosi e l'assistenza alle donne con diabete gestazionale" attraverso strategie specifiche che tengono conto della necessità di

- migliorare l'efficacia e l'accessibilità dei servizi per l'assistenza delle donne con diabete gestazionale e alle donne diabetiche in gravidanza;
- promuovere l'integrazione tra team diabetologico e le altre figure professionali coinvolte nell'assistenza alla gravidanza;
- fornire alla donna con pregresso diabete gestazionale consigli circa lo stile di vita per ridurre la possibilità di sviluppare un DMT2;
- aumentare la conoscenza dei rischi associati alla gravidanza per la donna con diabete;
- migliorare l'accessibilità ai servizi per la assistenza della donna con diabete durante la gravidanza.

Attualmente 19 Regioni hanno recepito l'accordo con documenti programmatici (Tabella 2) e attraverso l'attività di monitoraggio effettuata dalla Direzione generale della programmazione del Ministero della Salute, attraverso la lettura e la valutazione degli atti formali regionali nonché degli strumenti quali Linee di indirizzo, Piani programmatici ecc. si evince che le Regioni stesse stanno avviando le loro linee di attività relativamente alla malattia diabetica per

- contribuire al miglioramento della tutela assistenziale della persona con diabete o a rischio di diabete, anche attraverso l'ottimizzazione delle risorse disponibili;
- ridurre il peso della malattia sulla singola persona e sul contesto sociale;
- rendere più efficaci ed efficienti i servizi sanitari in termini di prevenzione e assistenza, assicurando equità di accesso e riducendo le disuguaglianze sociali;
- sistematizzare a livello nazionale tutte le attività nel campo della malattia diabetica al fine di -rendere più omogeneo il processo diagnostico-terapeutico;

– affermare la ‘necessità di una progressiva transizione verso un nuovo modello di sistema integrato, proiettato verso un disegno reticolare “multicentrico”, mirato a valorizzare sia la rete specialistica diabetologica sia tutti gli attori della assistenza primaria.

È evidente a circa 3 anni e mezzo dall’Accordo Stato-Regioni la volontà da parte delle Regioni di rafforzare alcuni assetti organizzativi e operativi, e lì dove è necessario, riorientare i servizi con una vera attenzione ai bisogni “globali” della persona con diabete e contemporaneamente alla effettiva valorizzazione dei contributi delle risorse comunitarie, in primis quelle del volontariato qualificato.

Uno sguardo d’insieme permette di ipotizzare qual è la strada che le Regioni intendono seguire e quali sono le attività in progress a livello locale:

– il definire e adottare i percorsi diagnostici terapeutici;

Tabella 2 ♦ Atti di recepimento regionali - aggiornamento al 29 marzo 2016.

PIANO PER LA MALATTIA DIABETICA	
REGIONE	ATTO DI RECEPIMENTO
LAZIO	D.C.A n. 000121/2013 recante “Recepimento dell’Accordo ai sensi dell’art. 4 d.lgs 28.8.1997 n. 281 tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Piano per la malattia diabetica”, rep. Atti n. 233/CSR del 6.12.2012
VENETO	Deliberazione della Giunta Regionale n. 8 del 9 gennaio 2013 recante “Recepimento dell’Accordo, di cui all’art. 4 del D.Lgs. 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante “Piano per la malattia diabetica”. Rep. Atti n. 233/CSR del 6 dicembre”
BASILICATA	Deliberazione della Giunta Regionale n. 136 del 14 febbraio 2013 recante “Recepimento dell’Accordo Stato-Regioni del 6 dicembre 2012, rep. Atti n. 233/CSR, su “Piano per la malattia diabetica”
CALABRIA	DPGR- CA n. 89 del 19 giugno 2013 recante “Recepimento Accordo Stato-Regioni “Piano per la malattia diabetica”. Rep atti n. 233/csr del 06 dicembre 2012”
SICILIA	D.A. n. 112/2013 recante “Recepimento del documento “Piano Per la Malattia Diabetica”. D.A. 9.8.2013 recante “Organizzazione dell’assistenza delle persone con diabete mellito in età pediatrica nella Regione siciliana”.
UMBRIA	D.G.R. n. 631 del 19.6.2013 recante “Piano nazionale sulla malattia diabetica” di cui all’Accordo Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, del 6 dicembre 2012. Costituzione gruppi di lavoro”.
ABRUZZO	D.G.R. n. 609 del 19 agosto 2013 recante “Recepimento dell’Accordo ai sensi dell’art. 4 del d.lgs 28 agosto 1997 n. 281 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: Piano per la malattia diabetica”
LIGURIA	D.G.R. n. 456 del 18 aprile 2014 recante “Recepimento dell’Accordo Stato-Regioni del 6 dicembre 2012 sul documento recante -Piano per la malattia diabetica-”. Legge regionale n. 27 del 9 agosto 2013 recante “Norme per la prevenzione, la diagnosi e la cura del diabete mellito”.
SARDEGNA	D.G.R. n. 39/23 del 26.9.2013 recante: “Piano per la malattia diabetica”. Recepimento dell’Accordo, stipulato ai sensi dell’articolo 4 del decreto legislativo 28.8.1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome n. 233/CSR del 6.12.2012”.
MARCHE	D.G.R. n. 1480 del 28.10.2013 recante “Recepimento Accordo n. 233/CSR del 6 dicembre 2012 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano “Piano per la malattia diabetica” - Indicazioni Operative”
MOLISE	D.G.R. n. 9 del 14 gennaio 2014 recante: “Accordo, ai sensi dell’articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante “Piano per la malattia diabetica” - Rep. Atti n. 233/CSR del 6 dic. 2012. Recepimento”.
PUGLIA	D.G.R. n. 164 del 19 febbraio 2014, recante “Recepimento Accordo Stato Regioni “Piano per la malattia diabetica” (Rep. Atti n. 233/CSR del 6/12/2012).
PIEMONTE	D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013 recante “Approvazione programmi operativi 2013-2015 predisposti ai sensi dell’art.15, comma 20, del D.L. n. 95/2012 convertito con modificazioni in legge n. 135/2012” Programma 13 “Reti assistenziali per intensità di cure”
EMILIA-ROMAGNA	D.G.R. n. 540 del 23 aprile 2014 recante “Recepimento dell’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sancito in sede di conferenza Stato-Regioni in data 6 dicembre 2012, rep. Atti n. 233/csr, sul “piano per la malattia diabetica”.
CAMPANIA	D.C.A. n. 26 del 3 giugno 2014 recante “Recepimento Accordo Stato-Regioni “Piano per la malattia diabetica”.
TOSCANA	DGR n. 799 del 29 settembre 2014 recante “Recepimento Accordo Stato Regioni sul documento “Piano sulla malattia diabetica”. Destinazione risorse finanziarie a favore delle Aziende sanitarie toscane, al fine di realizzare le progettualità di cura per la malattia diabetica”.
LOMBARDIA	Delibera di Giunta regionale n. X / 2565 del 31 ottobre 2014 recante “Recepimento dell’accordo Stato/Regioni del 6/12/2012 (rep. Atti n. 233/csr) e ulteriori indicazioni in ordine alla prevenzione e cura della malattia diabetica”.
FRIULI VENEZIA GIULIA	Delibera di Giunta regionale n. 1676 del 28 agosto 2015 recante “Recepimento Piano nazionale sulla malattia diabetica ed approvazione atti di indirizzo regionali sull’assistenza alle persone con diabete”.
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	Delibera di giunta provinciale del 22 febbraio 20.

- andare verso un modello di gestione integrata;
- aumentare le conoscenze sulla malattia e sulle possibilità di prevenirla;
- sostenere la produzione scientifica, linee guida e documenti di consenso;
- aumentare le attività che prevedono l'integrazione dei vari interlocutori;
- incrementare l'informazione e la formazione;
- dare attenzione sempre maggiore alla centralità della persona e alla sua fragilità, attraverso studi sulle dinamiche psicosociali.

Figura 2 ♦



Il Piano sicuramente ha spinto per il rilancio delle progettualità sulla malattia diabetica ed è diventato uno strumento per rafforzare maggiormente la necessità, nel nostro paese, di scelte sobrie e appropriate.

In particolare il Piano ha inteso contrastare quelle barriere del sistema che esistono attualmente nel nostro sistema e che in particolare riguardano il sistema sanitario, la persona con diabete, il medico di medicina generale, il centro specialistico, i manager della sanità pubblica.

BARRIERE DEL SISTEMA

Per il **sistema sanitario** le barriere sono rappresentate dall'aumento della prevalenza malattia, dagli elevati costi sanitari diretti dovuti alle sue complicanze, dalle difficoltà sanitarie e amministrative nell'attuare programmi di Gestione Integrata, dalla scarsa aderenza alla terapia farmacologica e agli stili di vita della persona con diabete, dalla carenza di

sistematicità nella gestione dei pazienti diabetici da parte dei MG e dei Centri Specialistici, dalla gestione “confusa” della patologia diabetica tra le varie competenze, dalla scarsa comunicazione e scarsa cultura dell’integrazione tra MG e Specialista, dalla carenza di programmi coordinati di Educazione alla Salute per la prevenzione della malattia e di Educazione Terapeutica per la cura della malattia diabetica, dalla difficoltà a reperire i dati clinici con cui monitorare il percorso assistenziale della persona con diabete.

Per quanto riguarda **la persona con diabete** le barriere riguardano la scarsa conoscenza delle risorse disponibili, la scarsa motivazione e quindi scarsa aderenza alla cura, spesso il difficile accesso ai servizi, gli ostacoli “sociali”: lavoro, scuola, dipendenza da altri (per l’età avanzata).

Per il **Medico di Medicina Generale** gli ostacoli possono essere rappresentati dall’organizzazione dell’ambulatorio, dalla comunicazione con il Centro Specialistico, dalla raccolta dei dati clinici per il monitoraggio della malattia, dall’accesso ad esami per il controllo della malattia.

Per il **Centro Specialistico** vanno considerate quali barriere l’eccesso di richiesta, il sovraffollamento, le liste d’attesa, l’aumento dei pazienti con complicanze evolute che necessitano di alta intensità di cura, l’organizzazione del lavoro, la allocazione delle risorse umane, strutturali ed organizzative, raccolta dei dati clinici, la comunicazione con il MMG. Inoltre i **Manager della Sanità Pubblica** si trovano spesso a doversi confrontare con la scarsità di dati epidemiologici essenziali per una corretta e adeguata programmazione, la scarsa comunicazione tra i livelli assistenziali, la variabilità assistenziale, l’uso inappropriato delle risorse (farmaci, ospedalizzazioni ecc.), la scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente con conseguente aumento dei costi economici e sociali, l’aumento dei costi della malattia dovuti all’aumento della prevalenza.

Ma dobbiamo però considerare l’esistenza di forze del sistema sanitario italiano rappresentate dall’aumento di interesse sulla malattia a livello internazionale, nazionale e locale, la presenza di una legge e norme specifiche, la presenza di centri specialistici sul territorio nazionale, la disponibilità di linee guida e documenti di consensus, l’esistenza di un sistema che prevede l’erogazione gratuita dei servizi e presidi, l’incremento dell’informazione a livello dei mass media. Ma al di là delle indicazioni specifiche indirizzate alle Regioni, alle altre Istituzioni e a tutti i portatori d’interesse il Piano, nel tener conto soprattutto della persona e della famiglia, nel disegnare la realtà vuole essere uno stimolo per il cambiamento. E in questa evoluzione dell’assistenza diabetologica un ruolo innovativo viene affidato alle **Associazioni di pazienti**, di cui si stimola la crescita culturale, la rappresentatività e la partecipazione ad ogni livello attraverso la formazione e la qualificazione che li porti ad operare con efficienza, chiarezza, affidabilità, eticità e professionalità.

Il Piano sul diabete è non solo uno atto di programmazione ma è uno strumento che facilita il cambiamento, nel rispetto dell’autonomia regionale e tenendo conto del quadro istituzionale.

Esso sostiene la inderogabilità del principio di garantire i livelli essenziali di assistenza, tenendo in particolare considerazione non solo l’esistente ma anche la individuazione di criticità nel sistema e la conoscenza di strumenti che riflettono la qualità e la quantità delle prestazioni.

Inoltre il Piano pone particolare enfasi alla indispensabilità di responsabilizzare sia le Istituzioni che i soggetti deputati all’organizzazione e erogazione dei servizi, per rendere partecipi al tempo stesso tutti coloro che interagiscono con i servizi, compresi i cittadini.

Nel rispetto dell’autonomia regionale il suo impianto non fa riferimento a rigidi modelli ma cerca di indirizzare le Istituzioni che hanno il compito di regolamentare, organizzare ed erogare l’assistenza, verso una omogeneizzazione del sistema salute e nel definire i dieci obiettivi generali, le strategie e fornendo delle raccomandazioni, in stretta connessione con le criticità e i bisogni, contiene al tempo stesso, nella sua formulazione, la possibilità di individuare quegli elementi utili per monitorarne la sua implementazione.

Programmi di prevenzione del diabete e delle sue complicanze

Roberto D'Elia, Valeria Mastrilli, Daniela Galeone, Ranieri Guerra

Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

INTRODUZIONE

Il diabete è un esempio paradigmatico di malattia cronica, in parte evitabile, maggiormente frequente nelle classi socialmente svantaggiate, a larghissima diffusione in tutto il mondo e destinata ad aumentare nel prossimo futuro con il progressivo invecchiamento della popolazione e la sempre maggiore occorrenza delle condizioni di rischio che ne precedono l'insorgenza.

Più in particolare, l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2, come per altre patologie croniche (malattie cardiovascolari, tumori, malattie respiratorie croniche), è correlata alla presenza di fattori di rischio comportamentali, quali l'obesità e il sovrappeso, il fumo di tabacco, il consumo eccessivo di alcol, lo scarso consumo di frutta e verdura e la sedentarietà. Tali fattori, unitamente a ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa, sono responsabili del 60% della perdita di anni di vita in buona salute in Europa e in Italia. Pertanto, il diabete di tipo 2, al contrario del tipo 1 che ha una differente eziopatogenesi, è in parte prevenibile modificando gli stili di vita dei soggetti a rischio, particolarmente per quel che riguarda la nutrizione e l'attività fisica.

Il diabete, peraltro, è una patologia rilevante soprattutto per le numerose complicanze micro e macrovascolari cui le persone vanno incontro. La riduzione della vista fino alla cecità, la neuropatia con le sue conseguenze gravi che possono portare alle ulcere e alla gangrena degli arti inferiori, le malattie cardio e cerebro vascolari, la nefropatia diabetica che può esitare in insufficienza renale cronica fino al trattamento sostitutivo dialitico, sono solo alcune delle possibili condizioni di grave invalidità nelle persone con diabete. La presenza di tali gravi complicanze si traduce in un'aspettativa di vita ridotta delle persone con diabete, qualunque sia l'età di esordio della malattia.

Dal punto di vista della Sanità pubblica, quindi, oltre alla promozione di corretti stili di vita, anche la qualità organizzativa, l'efficienza dell'assistenza diabetologica e la gestione territoriale sono correlate con un miglior controllo della malattia, con una migliore prognosi delle complicanze e, in definitiva, con un miglioramento della qualità di vita delle persone con diabete e una minore mortalità collegata al diabete.

Di conseguenza, le strategie di intervento per la prevenzione e la gestione del diabete adottate in Italia nel corso degli ultimi anni sono mirate, da un lato, a prevenirne o ritardarne l'insorgenza nell'ambito più generale della prevenzione primaria delle malattie croniche e, dall'altro, a diagnosticare precocemente la patologia, prendendo in carico le persone affette e indirizzandole verso efficienti percorsi terapeutico-assistenziali. Il Ministero della Salute è attore fondamentale di tali strategie attraverso Programmi e Piani nazionali, nonché progetti promossi dal proprio Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), organismo di coordinamento tra le Istituzioni sanitarie centrali e quelle regionali per le attività di sorveglianza e prevenzione oltre che di risposta alle emergenze, nato il 26 maggio 2004 con la legge n. 138. Il CCM, infatti, attraverso le sue attività di coordinamento e di finanziamento di numerose progettualità, rappresenta uno strumento operativo fondamentale di pianificazione nel settore della prevenzione e di interazione con i principali

soggetti pubblici in esso operanti (Regioni e Province autonome, ma anche Enti quali l'Istituto superiore di sanità, l'Inail, l'Agenas e INMP).

Va ricordato, infine, che la prevenzione del diabete è argomento fondamentale nel contesto del Piano nazionale sulla malattia diabetica, approvato nel 2012 in Conferenza Stato-Regioni, e della Joint Action CHRODIS, in cui l'Italia è attivamente impegnata.

STRATEGIE DI PREVENZIONE PRIMARIA DEL DIABETE

La prevenzione primaria del diabete di tipo 2, vista la relazione con-causale con la condizione di sovrappeso/obesità, si identifica con la prevenzione dell'eccesso ponderale e, più in generale, col contrasto agli stili di vita scorretti, nell'ambito della prevenzione delle Malattie Croniche Non Trasmissibili (MCNT).

Il contrasto agli stili di vita scorretti, d'altro canto, è attuabile solo attraverso azioni complessive, che intervengano non solo direttamente sui soggetti che li assumono ma anche sui determinanti sociali, economici e ambientali degli stessi. Tali azioni, pertanto, per raggiungere gli obiettivi che si propongono, devono prevedere il coinvolgimento attivo di settori della società esterni al Sistema sanitario.

Si tratta, infatti, di un problema di Sanità pubblica la cui soluzione non può essere demandata esclusivamente al Sistema sanitario, ma che necessita di interventi che siano il più possibile trasversali e intersettoriali, con il coinvolgimento di molti altri soggetti istituzionali e della società civile (Ministeri, Comuni, Province, Associazioni Professionali e di categoria, Associazioni dei consumatori, produttori di alimenti, pubblicitari, mass media, ecc.) così come raccomandato dall'Unione Europea (UE) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Allo scopo di modificare gli stili di vita della popolazione è necessario, quindi, investire nella prevenzione, soprattutto attraverso un approccio innovativo alla salute, che non può più essere responsabilità del solo Sistema sanitario, ma deve diventare obiettivo prioritario per tutti i settori del Paese. Le "politiche intersettoriali" per la promozione dei corretti stili di vita, finalizzate, in particolare, alla prevenzione dell'eccesso ponderale, devono avere 2 obiettivi principali:

- a. creare le condizioni per favorire scelte alimentari nutrizionalmente corrette;
- b. orientare le politiche per uno sviluppo dell'ambiente urbano che incoraggi l'attività fisica.

Proprio nell'ottica delle politiche intersettoriali sono state approvate dall'OMS, con un forte sostegno da parte dell'Italia, le strategie di contrasto alle malattie non trasmissibili (*Gaining Health*, Copenhagen-12 settembre 2006) e all'obesità (*European Charter on counteracting obesity*, Istanbul-15 novembre 2006), nella cui attuazione anche il nostro Paese si è fortemente impegnato.

Sin dal 2005, infatti, l'Italia, attraverso documenti programmatici (Guadagnare Salute) e piani nazionali (Piano Nazionale della Prevenzione), supportati anche da progetti finanziati dal CCM, ha rafforzato le azioni volte alla promozione di stili di vita sani, sviluppando un approccio "intersettoriale" e "trasversale" ai fattori di rischio.

Programma nazionale "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari"

Il Programma Guadagnare Salute (DPCM 4 maggio 2007), coordinato dal Ministero della Salute, è una strategia globale per contrastare i quattro principali fattori di rischio di malattie croniche nel nostro Paese: scorretta alimentazione, inattività fisica, abuso di alcol e tabagismo.

Guadagnare Salute mira ad agire sui fattori ambientali e sui determinanti socio-economici che condizionano l'insorgenza delle malattie croniche, attraverso politiche intersettoriali, promuovendo interventi lungo tutto il corso della vita (*life-course approach*). Il Programma opera secondo i principi della "Salute in tutte le politiche" (*Health in All Policies*), per sviluppare sinergie tra tutti i settori e i soggetti che hanno capacità di incidere sulla salute stessa, individuando i rischi ma anche le opportunità per la promozione della salute negli ambienti di vita e di lavoro.

Anche la prevenzione del sovrappeso/obesità e delle conseguenti patologie è un obiettivo di salute da perseguire soprattutto attraverso l'adozione di politiche intersettoriali. L'esigenza di creare condizioni per la riduzione degli introiti calorici e per una vita attiva, dovrebbe, infatti, orientare le principali politiche, da quelle che consentono di creare un ambiente urbano che incoraggi l'attività fisica a quelle che favoriscono i consumi di frutta e verdura e il mantenimento di un regime alimentare vario ed equilibrato, secondo il modello tradizionale della dieta mediterranea, a livello

nazionale, regionale e locale. Attraverso la stipula di Protocolli di intesa tra il Ministero della Salute gli attori coinvolti appartenenti al mondo della scuola, dell'agricoltura, dell'economia, dell'industria, dello sport, della società civile ecc., sono state attivate numerose e articolate attività, finalizzate alla promozione di corretti stili di vita e alla prevenzione dell'eccesso ponderale.

Particolarmente rilevante è stato il raccordo con il Ministero dell'Istruzione. La scuola, infatti, svolge un ruolo educativo molto importante nel supportare e stimolare comportamenti salutari a partire dall'infanzia, coinvolgendo le famiglie e l'intera comunità scolastica.

A livello di governo, centrale e periferico, l'obiettivo di Guadagnare Salute è, quindi, quello di dare impulso a politiche di comunità e sostenere interventi volti a facilitare scelte e comportamenti individuali adeguati, anche attraverso l'informazione e un'adeguata impostazione delle azioni regolatorie.

Piani Nazionali della Prevenzione

Il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP), sin dal 2005, è il documento programmatico per eccellenza nel campo della prevenzione delle patologie e della promozione della salute in Italia. In accordo con le Regioni e le Province Autonome, il Ministero della Salute, attraverso il CCM, supporta e monitora le azioni avviate a livello locale nelle aree ritenute prioritarie per il Paese. A tutt'oggi, si sono susseguiti tre PNP.

Sia il PNP 2005-2007 (Intesa tra Stato, Regioni e Province autonome del 23 marzo 2005), prorogato fino al 2009, sia il successivo PNP 2010-2012 (Intesa Stato-Regioni del 29 aprile 2010), prorogato fino al 2013, hanno individuato l'obesità e il diabete tra i problemi di salute prioritari per il Paese.

Tali PNP prevedevano che tutte le Regioni, sulla base di linee programmatiche elaborate dal CCM e anche con il supporto di progetti dedicati, definissero e attivassero specifiche attività all'interno di aree di intervento condivise e ritenute prioritarie. In particolare, nell'area della prevenzione dei rischi per la salute correlati a stili di vita non corretti (dieta scorretta, inattività fisica, tabagismo, abuso di alcol), la progettazione Regionale ha proposto l'approccio intersettoriale, con azioni intraprese a diversi livelli (a scuola, nei luoghi di lavoro, nei luoghi del tempo libero, ecc.) e privilegiando gli interventi di provata efficacia negli ambiti ritenuti più rilevanti (allattamento al seno, ristorazione collettiva, promozione dell'attività fisica, pubblicità...). Per il diabete, inoltre, come descritto più avanti, erano previste specifiche linee d'azione mirate alla gestione integrata della patologia al fine di prevenirne evoluzione e complicanze.

Il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, approvato con Intesa Stato-Regioni il 13 novembre 2014, affronta la problematica diabete nell'ambito più generale della prevenzione delle Malattie Croniche Non Trasmissibili (MCNT), così come suggerito anche dall'OMS nel recente *Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020*. La prevenzione delle MCNT, in continuità con i precedenti PNP, è incentrata sia sulla promozione della salute e dei corretti stili di vita della popolazione, anche con il coinvolgimento dei settori al di fuori del sistema salute, sia sulla diagnosi precoce delle patologie, mirata ad anticipare l'adeguata presa in carico dei pazienti e a prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze più gravi, prevedendo, comunque, il successivo inserimento dei nuovi casi in appositi percorsi terapeutico-assistenziali per la gestione della patologia.

Progetti del CCM

Il CCM, attraverso il finanziamento annuale di specifiche progettualità, permette di realizzare iniziative prototipali, soprattutto nel campo della promozione della salute e della prevenzione, che possano configurarsi come best practice trasferibili in contesti locali diversi da quelli dove sono state inizialmente realizzate, con la finalità di diffondere una Sanità pubblica efficiente, efficace e costo/efficace in tutto il Paese.

Il CCM, dalla sua nascita, ha contribuito a potenziare le capacità del Paese di rilevare, prevenire e controllare i principali problemi e le principali minacce per la salute pubblica, sostenendo e coordinando, nel rispetto della loro autonomia, le Regioni e Province autonome. Il sostegno al Programma "Guadagnare salute" e al Piano Nazionale della Prevenzione e l'implementazione dei Sistemi di Sorveglianza (Passi, Okkio alla Salute, Passi d'Argento) hanno, infatti, rappresentato una priorità della programmazione CCM, con speciali focus sulla promozione della salute e sulla prevenzione delle malattie croniche, estendendo il suo mandato originale e assegnandogli il compito di "promuovere la prevenzione" nel Paese e nella pratica del Sistema sanitario nazionale.

STRATEGIE DI PREVENZIONE DELL'EVOLUZIONE E DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

La prevenzione dell'evoluzione e delle complicanze del diabete si identifica con la diagnosi precoce e con l'adeguata gestione della patologia da parte del paziente e del team diabetologico.

Riguardo all'assistenza delle persone con diabete in Italia, la legge n. 115 del 1987 ha previsto l'accentramento dell'assistenza diabetologica nei Servizi di Diabetologia (SD). A seguito di tale norma, in Italia è presente una rete di SD unica al mondo per capillarità di diffusione e organizzazione e si stima che almeno il 70% dei diabetici sia seguito continuativamente da tali servizi.

I risultati di vari studi hanno evidenziato, peraltro, come un efficace controllo del diabete non possa ottenersi senza il coinvolgimento attivo del paziente. L'educazione all'autogestione del diabete e l'adozione di comportamenti e stili di vita sani rappresentano aspetti centrali di qualsiasi strategia terapeutica. L'analisi dei dati ha dimostrato, inoltre, che è necessario migliorare l'informazione e l'educazione dei pazienti, per indurre opportuni cambiamenti nei comportamenti. Si è anche evidenziata un'incompleta aderenza alle raccomandazioni di buona pratica clinica e organizzativa, per superare la quale è necessario recuperare spazi di integrazione e coordinamento nella gestione delle cure e di coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura.

L'enfasi va dunque posta sulla continuità assistenziale ottenibile attraverso il ricorso a nuovi modelli assistenziali, come il *disease management*, il *case management* e il *chronic care model*, che sono definiti di Gestione Integrata (GI). Questi approcci sono accomunati dal fatto di essere sistemi organizzati, integrati, proattivi, orientati alla popolazione, che pongono al centro dell'intero sistema un paziente informato ed educato a giocare un ruolo attivo nella gestione della patologia da cui è affetto.

La GI, infatti, attraverso la costruzione di percorsi terapeutico-assistenziali condivisi, si pone attualmente come prototipo di modello organizzativo mirato al miglioramento dell'assistenza e alla prevenzione delle complicanze. Tale modello è basato, sostanzialmente, sull'integrazione e il coordinamento tra i livelli di assistenza e sul coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura. L'applicazione dei principi della GI alla patologia diabetica, nel medio-lungo periodo, potrà portare a:

- migliorare la gestione della patologia diabetica;
- ridurre le complicanze a lungo termine;
- ottenere una maggiore appropriatezza nell'utilizzo dei farmaci e dei presidi diagnostico-terapeutici;
- razionalizzare la spesa sanitaria.

La GI del diabete mellito, inoltre, può rappresentare un valido modello per lo sviluppo di programmi di GI della cronicità. All'implementazione della GI del diabete in Italia ha concorso l'attuazione sia dei Piani Nazionali della Prevenzione sia di progetti del CCM a supporto degli stessi.

Piani Nazionali della Prevenzione

Come previsto dal PNP 2005-2009 e dal successivo 2010-2013, le Regioni e le Province Autonome hanno realizzato, nel caso del diabete, progetti finalizzati a prevenirne le complicanze tramite l'adozione di programmi di GI della patologia, sul modello del *disease management* e/o del *chronic care model*. Il PNP 2014-2018, più focalizzato sulla prevenzione primaria e sulla diagnosi precoce delle patologie croniche, prevede, comunque, che le Regioni predispongano appositi percorsi per la gestione delle patologie identificate, incluso il diabete.

Progetti del CCM

Sin dalla sua nascita il CCM ha finanziato varie progettualità al fine di sostenere e coordinare i progetti regionali afferenti al PNP. Tra di essi, per quanto riguarda il diabete, il Progetto IGEA (Integrazione Gestione E Assistenza), coordinato dall'ISS, è stato finalizzato, tra il 2006 e il 2012, a sviluppare gli strumenti utili all'implementazione della GI del diabete, attraverso iniziative e interventi orientati a favorire il miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete e la prevenzione delle complicanze della patologia.

In particolare, il Progetto IGEA ha realizzato:

- un documento di indirizzo sui requisiti clinico-organizzativi per la GI del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto;

- un documento di indirizzo sui requisiti di un sistema informativo per la GI all'interno del quale gli attori coinvolti possano scambiare e condividere le informazioni essenziali alla realizzazione del programma;
- un piano nazionale di formazione sulla GI del diabete di tipo 2;
- interventi di formazione di formatori per le varie Regioni italiane;
- un'attività di sostegno e coordinamento dei progetti regionali sulla GI del diabete;
- uno spazio web dedicato al progetto (www.epicentro.iss.it/igea).

PIANO SULLA MALATTIA DIABETICA

Il 6 dicembre 2012 è stato approvato in Conferenza Stato-Regioni il Piano sulla malattia diabetica, che mira a definire alcuni obiettivi strategici per migliorare le attività di prevenzione, cura e riabilitazione del diabete e favorire percorsi che garantiscano al paziente uniformità di risposte e continuità di tutela.

Il Piano si connota come un documento quadro e si propone di dare omogeneità ai provvedimenti e alle attività regionali e locali, fornendo indicazioni per il miglioramento della qualità dell'assistenza che tengano conto dell'evoluzione registrata in ambito scientifico e tecnologico e dei nuovi modelli organizzativi diffusi in vaste aree del territorio. Il Piano sulla malattia diabetica illustra le principali vie per giungere a una strategia nazionale che affronti le problematiche relative alla malattia, individuando obiettivi centrati sulla prevenzione, sulla diagnosi precoce, sulla gestione della malattia e delle sue complicanze e sul miglioramento degli esiti.

Per quel che riguarda, in particolare, gli obiettivi del Piano relativi alle attività di prevenzione, questi fanno riferimento alle linee di attività già esposte per quel che riguarda sia la prevenzione primaria (Guadagnare Salute e politiche inter-settoriali) sia la prevenzione dell'evoluzione e delle complicanze (diagnosi precoce e GI).

JOINT ACTION CHRODIS

La collaborazione tra gli Stati membri dell'UE per affrontare la sfida comune delle malattie croniche rappresenta un elemento centrale delle politiche comunitarie. L'Italia è partner di diverse Azioni comuni (Joint Action) promosse dall'Unione Europea (UE) negli ultimi anni, tra cui in particolare la Joint Action (JA) per la lotta alle malattie croniche e la promozione dell'invecchiamento sano per tutto il ciclo di vita (JA-CHRODIS, Addressing Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing Across the Life Cycle) che, con 63 partner, è la più grande azione comune co-finanziata nell'ambito del Programma salute pubblica dell'UE fino ad oggi.

La JA-CHRODIS, che coinvolge 26 Stati membri ed è coordinata dalla Spagna, ha l'obiettivo di promuovere e facilitare lo scambio e il trasferimento di "buone pratiche" tra i Paesi partner, identificando i migliori approcci per la prevenzione e la cura delle malattie croniche, con un focus specifico sulla promozione della salute, la multimorbidità e la gestione del diabete.

La JA-CHRODIS è divisa in sette Work package (WP) cui l'Italia partecipa con il Ministero della Salute, l'Istituto superiore di Sanità (ISS), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'Università Cattolica del Sacro Cuore. In particolare, il Ministero è coinvolto nel WP5 su Promozione della salute e prevenzione delle malattie e nel WP7 incentrato sul diabete.

Obiettivo del WP5 è quello di promuovere lo scambio e il trasferimento di pratiche innovative nel campo della prevenzione primaria tra i Paesi. Ciò comporta l'identificazione, la revisione e la validazione di interventi sulla promozione della salute e la prevenzione primaria di malattie cardiovascolari, ictus e diabete di tipo 2 e dei relativi fattori di rischio comportamentali e sociali modificabili. Questa attività prende, quindi, in considerazione non solo gli stili di vita e i comportamenti correlati alla salute, ma anche i determinanti sociali ed economici che li influenzano.

Il WP7, coordinato dall'ISS, invece, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete (prevenzione primaria rivolta alle persone ad alto rischio, diagnosi precoce, prevenzione secondaria, assistenza integrata), al fine di migliorare il coordinamento e la cooperazione degli Stati membri. Particolare attenzione viene data all'attuazione dei Piani Nazionali Diabete (PND) e alla valutazione di come i determinanti sociali possano influenzare l'accesso alle cure.

Il WP7 mira, inoltre, a valutare le strategie di intervento di promozione della salute per le persone con diabete di tipo 2 e alla mappatura dei documenti politici nazionali in materia di diabete in Europa, quali PND e Linee guida, per l'identificazione degli elementi essenziali, utili per l'attuazione in diversi contesti sociali, economici e culturali.

BIBLIO-SITOGRAFIA ESSENZIALE

1. Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie. www.ccm-network.it.
2. European Union. Joint Action on Chronic Diseases and promoting healthy ageing across the life-cycle (JA-CHRODIS). www.chrodis.eu/.
3. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Progetto IGEA. www.epicentro.iss.it/igea/.
4. ISS. Sistema di sorveglianza Okkio alla Salute. www.epicentro.iss.it/okkioallasalute.
5. ISS. Sistema di sorveglianza PASSI. www.epicentro.iss.it/passi/.
6. ISS. Sistema di sorveglianza PASSI d'Argento. www.epicentro.iss.it/passi-argento.
7. Ministero della Salute - CCM. Piano Nazionale della Prevenzione. Errore. Riferimento a collegamento ipertestuale non valido.
8. Ministero della Salute. Programma "Guadagnare Salute - rendere facili le scelte salutari". www.guadagnaresalute.it/; www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/9.
9. Ministero della Salute. Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica. www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=909.
10. World Health Organization (WHO). European Charter on counteracting obesity. www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/publications/pre-2009/european-charter-on-counteracting-obesity.
11. WHO. Gaining Health. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. www.euro.who.int/en/publications/abstracts/gaining-health.-the-european-strategy-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases.
12. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/.

Il diabete nell'ambulatorio del medico di Medicina Generale

Claudio Cricelli, Gerardo Medea

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze

È tempo che i medici di famiglia prendano l'iniziativa per indirizzare l'assistenza medica laddove ci sono i bisogni, per assistere i pazienti e le popolazioni e non le malattie. Tutto ciò non solo è biologicamente corretto, ma anche più efficace, più efficiente e sicuro e garantisce maggiore equità

*Barbara Starfield
(1932-2011)*

IL BURDEN OF DISEASE DEL DIABETE MELLITO IN MEDICINA GENERALE

Pur con un'ampia variabilità Regionale, ogni Medico di Medicina Generale (MMG) in Italia ha in carico mediamente circa 1.200 assistiti di età superiore a 14 anni (fino ad un massimo comunque di 1.500). In questa fascia di popolazione i dati del VIII Report dell'Istituto di Ricerca Health Search, al 31/12/2014, (1) riferiscono una prevalenza del Diabete Tipo 2 (DM2) del 8,8%, con un minimo del 5,2% al Nord (tranne Lombardia e Veneto che hanno prevalenze leggermente più alte) e un massimo del 10,4% in alcune Regioni del Sud (Calabria, Sicilia, Puglia). Ne deriva che, mediamente, un MMG con 1.000 assistiti avrà in carico circa 80 persone con DM2 (e 130 per 1.500 assistiti). Le persone con DM2 generano nell'ambulatorio del MMG una media di 21,8 accessi/anno (per qualsiasi motivo e/o problema: dalle visite mediche, alle semplici prescrizioni di farmaci o piani terapeutici), contro una media generale di 8,1 accessi/paziente/anno (ma per entrambe le situazioni in lenta e graduale crescita negli ultimi anni) (1).

Il DM2 è il 3° motivo di contatto in Medicina Generale (MG), dopo le malattie ischemiche del cuore e il morbo di Parkinson, con 7,65 contatti/paziente/anno (contatti per lo specifico problema diabete) (Tabella 1) e il 2° in percentuale (5,4%) rispetto a tutti gli altri possibili motivi, dopo l'ipertensione che però ha una prevalenza ben più alta (25-30%). (Tabella 2). Da questi dati si può concludere che il DM2 è la malattia cronica che più impatta sui carichi di lavoro della MG sia perché genera il maggior numero assoluto di contatti/anno e sia perché studi osservazionali evidenziano che il tempo medio di una visita per una persona con diabete è mediamente più lungo rispetto a quello dedicato ad altri problemi.

C'è, tuttavia, da sottolineare che in MG il DM fa parte del più ampio e complesso mondo della cronicità, che oramai rappresenta ben il 70% dell'intero carico di lavoro di un MMG.

I dati ISTAT (2), indicano che il 35-40% della popolazione generale ha almeno una patologia cronica (per Health Search (1) il 51% della popolazione >14 anni) e quindi 600 soggetti su 1.500 assistiti, per ogni MMG, e almeno il 20-25% della popolazione sono i "multi cronici" con 2 o più patologie (in HS (1) il 27% ha almeno 2 patologie e il 13% almeno 3 patologie). Tutti questi numeri sono in costante ed inarrestabile aumento. I cronici complessi, insieme ai soggetti Fragili e terminali,

Tabella 1 ♦ VIII report dell'Istituto di Ricerca Health Search 2014: patologie che hanno determinato almeno 5 contatti/paziente/ anno negli anni 2011-2013. Il Diabete è al 3° posto dopo le malattie ischemiche e la malattia di Parkinson.

DIAGNOSI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	2011	2013	2011	2013	2011	2013
Malattie ischemiche del cuore	9,41	9,11	7,68	7,56	8,75	8,55
Morbo di Parkinson	8,13	8,28	7,61	7,37	7,85	7,79
Diabete mellito tipo II	7,44	7,46	7,99	7,86	7,70	7,65
Fibrillazione atriale	7,32	7,31	7,68	7,77	7,50	7,54
Diabete mellito tipo I	7,40	6,85	7,45	7,42	7,42	7,11
Ipertensione non complicata	6,81	6,49	7,46	7,23	7,16	6,89
Scompenso cardiaco congestizio	6,50	6,35	6,39	6,29	6,44	6,32
Altri disturbi neurologici	5,86	5,40	5,75	5,40	5,80	5,40
Ipertensione complicata	5,07	4,58	6,15	5,57	5,64	5,09
Disturbi umore di tipo psicotico	5,54	4,66	6,15	5,36	5,89	5,06

Tabella 2 ♦ VIII report dell'Istituto di Ricerca Health Search 2014: patologie che hanno generato almeno il 2% dei contatti complessivi negli anni 2011-2013. Il diabete è al 2° posto dopo l'ipertensione che è però molto più prevalente.

DIAGNOSI	MASCHI		FEMMINE		TOTALE	
	2011	2013	2011	2013	2011	2013
Ipertensione non complicata	15,9%	15,7%	15,0%	14,9%	15,4%	15,2%
Diabete mellito di tipo II	6,5%	6,6%	4,6%	4,6%	5,4%	5,4%
Dislipidemia	3,8%	3,9%	3,4%	3,6%	3,6%	3,8%
Malattie ischemiche del cuore	5,3%	5,3%	1,9%	1,9%	3,4%	3,3%
MRGE	2,8%	3,0%	3,1%	3,4%	3,0%	3,3%
Dorsopatie	2,7%	2,6%	3,1%	3,1%	2,9%	2,9%
Disturbi della ghiandola tiroidea	1,0%	1,0%	3,9%	3,9%	2,6%	2,7%
Depressione	1,6%	1,5%	3,1%	3,0%	2,4%	2,4%
Infezioni respiratorie acute	2,3%	2,2%	2,3%	2,3%	2,3%	2,2%
Malattie della prostata	5,2%	5,2%	-	-	-	-
Malattie dell'occhio e degli annessi	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%
Osteoporosi e fratture correlate	0,5%	0,5%	3,3%	3,5%	2,1%	2,2%
Carcinomi solidi senza metastasi	2,1%	2,1%	1,9%	1,9%	2,0%	2,0%

pur rappresentando in termini percentuali “solo” il 35% della popolazione generale sono responsabili del 70% dei costi complessivi del SSN (3).

Questa trasformazione epidemiologica, dovuta all'invecchiamento della popolazione, al miglioramento dei sistemi sanitari e alle cure farmacologiche sempre più disponibili ed efficaci, ha comportato e sta costringendo la MG ad un ripensamento ed una ridefinizione del suo ruolo, dei suoi compiti oltre che del suo assetto organizzativo. Le patologie croniche, infatti, possono essere in certi casi prevenute o se ne può ritardare l'insorgenza grazie ad interventi di prevenzione primaria; necessitano di una diagnosi precoce per evitare che il mancato trattamento favorisca l'anticipata comparsa di

complicanze gravi e debilitanti (prevenzione secondaria); possono essere curate per ridurre o rallentare morbilità e mortalità (prevenzione terziaria). In tutti questi interventi il MMG è del tutto o in gran parte coinvolto come primo attore o in condivisione con gli Specialisti di settore. Il MMG nell'ambito delle malattie croniche ha il compito di:

- Stadiare la malattia in base a comorbilità, complessità e gravità delle patologie associate;
- Gestire il follow-up;
- Monitorare l'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza del paziente;
- Monitorare l'aderenza ai trattamenti e al percorso di cura;
- Prevenire ed anticipare il rischio di aggravamento e le complicanze;
- Effettuare percorsi di Audit ai fini di un miglioramento continuo dell'assistenza.

Tutti questi compiti possono essere svolti solo se il MMG è adeguatamente addestrato, organizzato, preparato e dotato di idonei strumenti di governance.

LA GESTIONE DEL DM IN MG

I compiti del MMG nella gestione del DM₂, definiti dalle Linee Guida IGEA del 2008 e successivo aggiornamento nel 2012 (4), condivisi dalle società scientifiche della MG e della diabetologia e accreditati anche dal recente Piano Nazionale Diabete (2014) sono elencati nella Tabella 3.

Più di recente (2015) la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) ha approvato un proprio documento di consenso sulla nuova Job description del DM in MG (non ancora pubblicato) e di cui si riporta uno stralcio, a titolo esemplificativo circa i contenuti e le strategie, nella Tabella 4 e che si riferisce all'obiettivo professionale: "Valutazione periodica della persona con DM₂" ed è destinata ai soggetti con DM₂ in carico prevalente al MMG e corrispondenti alla Classe 5* del "Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete AMD-SID-SIMG" del 2009 (5).

La Job description elenca puntualmente i compiti e le attività del MMG nell'assistenza alle persone con diabete, definendo NON ciò che ciascuno potrebbe fare, ma ciò che la MG deve fare come minimo comun denominatore, alla luce dei nuovi bisogni derivanti dall'evoluzione del SSN e della malattia diabetica.

La filosofia di fondo del documento è quella di favorire la presa in carico delle persone con diabete, definendo con sufficiente chiarezza gli ambiti di intervento del MMG evitando sia gli eccessi che le possibili carenze assistenziali. Si punta, inoltre, a intercettare i diabetici che ancora oggi sfuggono ad una gestione ottimale della malattia o non seguono nessun tipo di follow-up e che possono essere identificati solo dal MMG.

Tabella 3 ♦ I compiti del MMG tratti dalle Linee Guida IGEA 2008-2012.

- Identificazione della popolazione a rischio aumentato di malattia diabetica tra i propri assistiti.
- Diagnosi precoce di malattia diabetica tra i propri assistiti.
- Identificazione, tra i propri assistiti, delle donne con diabete gestazionale.
- Presa in carico, in collaborazione con i Centri di Diabetologia (CD), dei pazienti e condivisione del Piano di Cura personalizzato.
- Valutazione periodica, mediante l'attuazione di una medicina di iniziativa, dei propri pazienti secondo il Piano di Cura adottato, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Effettuazione, in collaborazione con il CD, di interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone a rischio e delle persone con diabete rivolti, in particolare all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- Monitoraggio dei comportamenti alimentari secondo il Piano di Cura personalizzato.
- Organizzazione dello studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale delle persone con diabete.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con il CD di riferimento.

* Classe 5 del "Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete AMD-SID-SIMG", 2009: "Pazienti stabili, in buon compenso metabolico (in base ai valori target individuali), a target per i vari fattori di rischio cardiovascolare, senza complicanze evolutive in atto (gestione integrata MMG)".

Tabella 4 ♦ Job Description del DM in MG: documento di consenso interno della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, 2015. Compito preso come esempio: Valutazione periodica della persona con DM2.

Compito	Azioni	Cosa occorre	Carico, soggetti coinvolti	Note
Valutazione periodica del paziente con DM2	- Valutazione autocontrollo glicemie e educazione continua all'utilizzo appropriato; - Eventuale riformulazione del programma di autocontrollo delle glicemie (nelle Regioni in cui è previsto); - *Prescrizione/controllo degli esami di follow-up periodico (trimestrali, semestrali, annuali) e relativo adeguamento della terapia; - *Valutazione dell'aderenza alle terapie, del raggiungimento dei target terapeutici, e dell'aderenza agli stili di vita: - Visita medica semestrale o annuale (Pressione, Circonferenza Addominale, BMI, esame piede, Polsi, e.o. cuore, test x neuropatia); - *Rinforzo stili di vita ed empowerment; - *Registrazione dati in cartella clinica; - Riformulazione del piano di cura individuale.	- Cartella clinica orientata per problemi + relativi supporti o add-on gestionali delle patologie croniche; - Strumentario diagnostico di routine; - Monofilamento, diapason; - Per ABI: Minidoppler o strumento per la valutazione oscillometrica arto sup-arto inf.; - Riflettometro; - Elettrocardiografo **; - App x fotografia retinica o oftalmoscopio per fondo dell'occhio**; - Ecografi*** (ecocolordoppler per vasi e cuore)**; - Hand-outs (su autocontrollo, stili di vita).	- Solo prescrizione \ controllo degli esami di laboratorio tri- o semestrali: 5 minuti x paziente x 80 paz per anno= 6 ore per anno; - Per visita medica annuale destinata ai pazienti del gruppo 5: 15 minuti x 40 paz per anno =10 ore per anno; - Alcuni esami possono essere eseguiti dall'infermiere (es: monofilamento, diapason, ABI-ECG) (10 minuti per paz.).	- La classe 5 interessa circa il 50% dei pazienti con DM2; - Le azioni con un asterisco (*) sono destinate a TUTTI i pazienti con DM2 (e non solo per quelli di classe 5*); - Alcuni dei pazienti diabetici effettuano visite periodiche presso il MMG già per altre co-patologie croniche quindi la visita può essere omnicomprendente; - È auspicabile che gli esami di follow-up di 1° livello (ECG, fundus) si possano eseguire direttamente nelle UCCP o gestiti eventualmente anche in telemedicina; - Gli esami con doppio asterisco ** sono gestibili da MMG con speciali interessi o da specialisti operanti nei gruppi o UCCP.

Il tutto nel rispetto delle linee di indirizzo enunciate nel Piano Nazionale del Diabete, licenziato dal Ministero della Salute nel 2014 e recepito da tutte le Regioni (tranne il Friuli e la provincia autonoma di Bolzano).

La Job Description enfatizza il ruolo del MMG nella regia complessiva del paziente diabetico sul territorio (trattandosi di un soggetto cronico e/o complesso prima che diabetico) e le fasi della malattia in cui il MMG ha un ruolo prevalente e/o determinante: la prevenzione primaria e secondaria: (screening ed identificazione dei soggetti a rischio per DM2, diagnosi precoce), il follow-up del paziente stabilizzato, senza complicanze evolutive in atto, le cure domiciliari e del paziente diabetico “fragile”.

Viene anche proposta ed introdotta la figura del Medico con speciale interesse in diabetologia, attivata pure per altre aree di interesse per la MG, come il Dolore, le cure palliative e le malattie cardiovascolari.

In campo metabolico questa nuova figura professionale è necessaria per l'aumento della complessità delle cure e il progressivo depauperamento culturale ed operativo dei MMG in questo importante settore clinico, verificatosi in questi ultimi anni per molteplici e complesse ragioni. Tra i di esse c'è anche il ricorso sistematico ai piani terapeutici per la prescrizione dei farmaci innovativi per il diabete, che di fatto hanno ridotto le conoscenze scientifiche e sottratto alla MG la podestà di prescrivere queste classi terapeutiche.

Il Medico con Speciale interesse in Diabetologia (6-7) deve avere competenze:

- organizzative (su data mining, audit, outcome, output, organizzazione dello studio ecc.);
- cliniche avanzate nella gestione della terapia anti-diabetica orale e specie insulinica;
- nella valutazione e gestione di primo livello per lo screening delle complicanze del diabete di tipo 2.

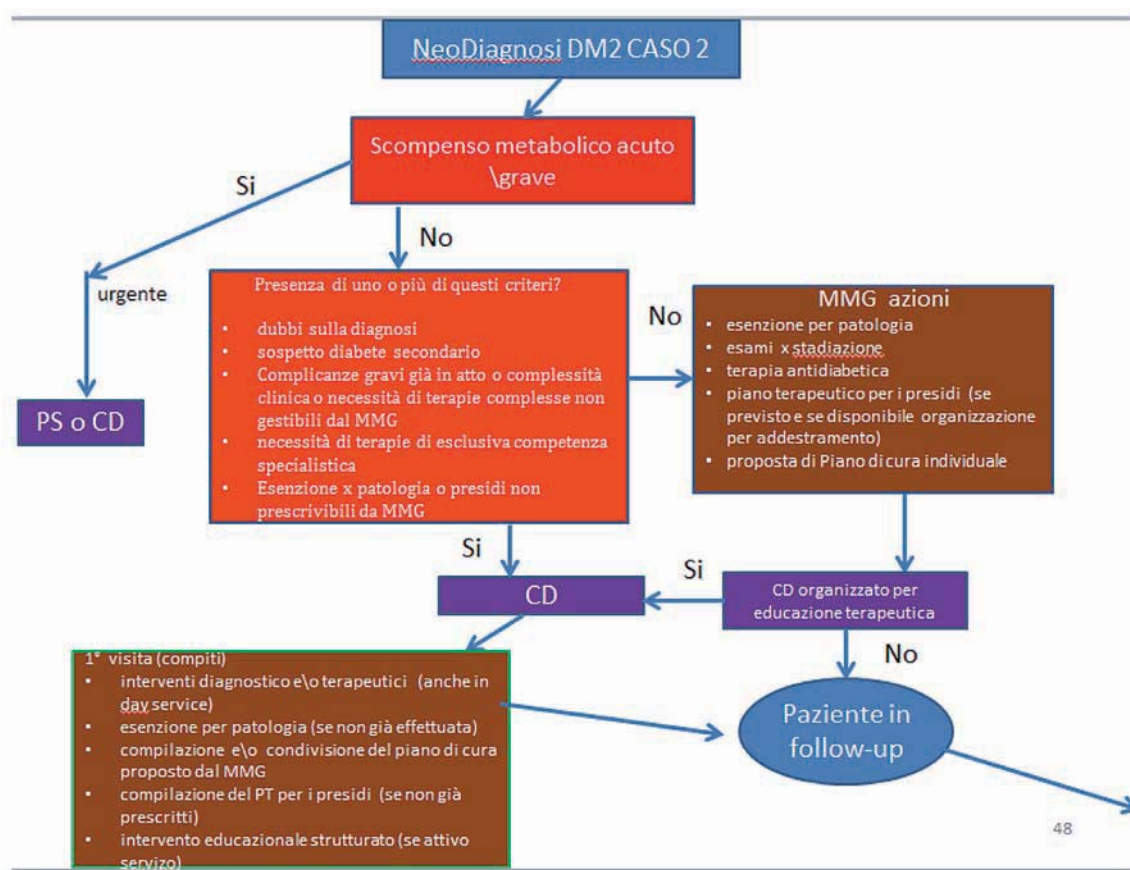
La sua consulenza, rivolta non ai pazienti, ma ai medici (di una medicina di gruppo o di una aggregazione funzionale come le AFT = Aggregazioni Funzionali Territoriali o le UCCP = Unità Complesse di Cure Primarie), è informale ed occasionale e non è sostitutiva a quella dello Specialista di settore.

Nell'ambito dello stesso documento è stata anche elaborata una proposta di Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) del DM2 (Figure 1-2), che sarà posta all'attenzione, discussione e condivisione della comunità scientifica diabetologica affinché possa diventare un punto di riferimento per le Regioni che intendono elaborare un loro PDTA.

In sintesi i criteri in base ai quali si può prevedere e/o programmare l'accesso al CD sono:

- subito dopo la diagnosi o il sospetto diagnostico di diabete se inviato dal MMG per la prima valutazione. In questo

Figura 1 ♦ Job Description del DM2 in MG. Documento di consenso interno della SIMG, 2015. Proposta di PDTA nel paziente con DM2 neo-diagnosticato.



caso il CD appronta, in accordo con il MMG, il piano di cura personalizzato e/o propone al MMG la presa in carico temporanea o continua motivandola

– nel corso del follow-up del paziente. Il MMG si avvale della consulenza del CD per valutazione specialistica globale non urgente e per eventuali accertamenti di 3° livello nei seguenti casi:

1. accessi periodici programmati secondo piano di cura personalizzato a cadenza variabile in base alla situazione clinica di ciascun caso;
2. accessi non programmati tra cui (solo a titolo di esempio e/o casi più frequenti):
 - paziente che non raggiunge/mantiene il target del controllo metabolico definito dal piano di cura;
 - comparsa di complicanze croniche o acute o situazioni che possono indurre instabilità metabolica;
 - ogni caso comunque ritenuto opportuno.

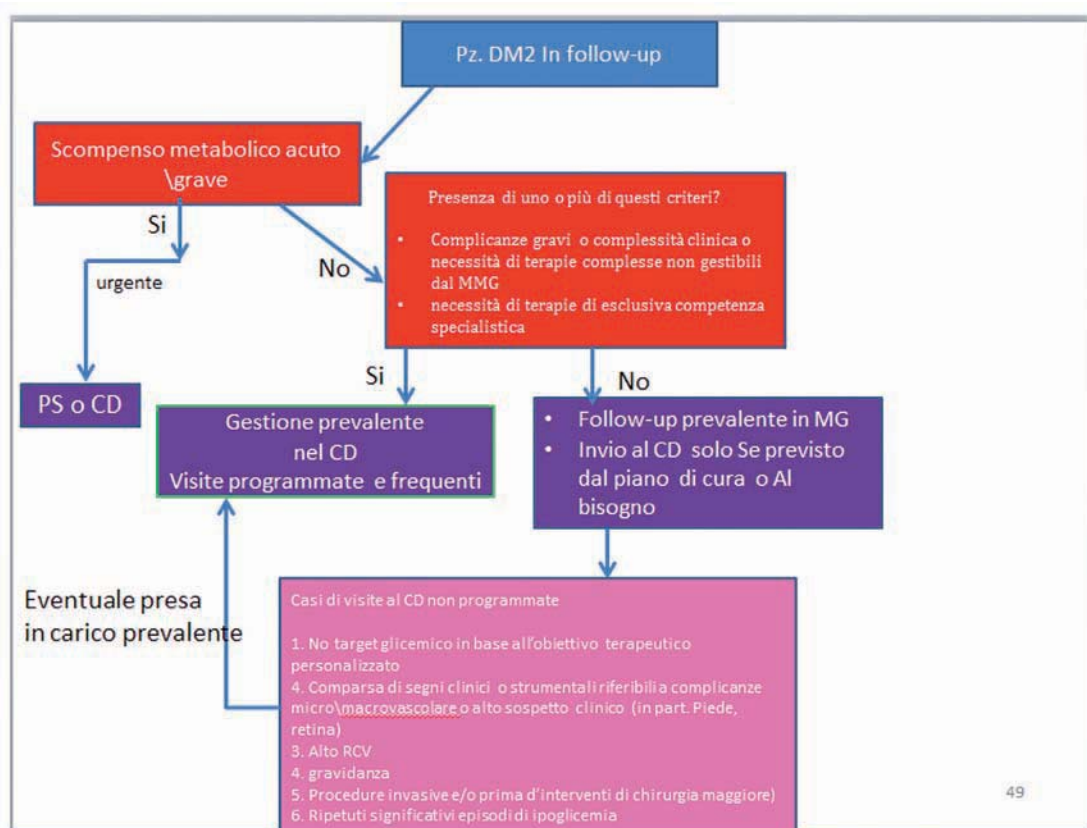
Il MMG può richiedere in questo caso per l'occorrenza di situazioni cliniche particolari, esplicitamente, l'eventuale presa in carico da parte del CD.

In questi casi il CD effettua la valutazione clinica di 2° livello e, in relazione alle esigenze cliniche espresse dal MMG:

- procede ad effettuare accertamenti specialistici necessari, anche di 3° livello;
- attiva gli opportuni trattamenti terapeutici;
- propone, se necessario, una modifica piano clinico-terapeutico-assistenziale personalizzato;
- propone in casi particolari, motivandola al MMG, la presa in carico.

Tranne che in questo ultimo caso il CD riaffida il paziente al follow-up del MMG.

Figura 2 ♦ Job Description del DM2 in MG. Documento di consenso interno della SIMG, 2015. Proposta di PDTA nel paziente con DM2 in follow-up.



L'ORGANIZZAZIONE E GLI STRUMENTI GESTIONALI

Gestire i malati cronici richiede la concatenazione di tre elementi: conoscenze, strumenti professionali ed organizzazione. Occorre poi che il processo di cura, sul singolo come su gruppi di pazienti, sia sistematicamente monitorato con indicatori di processo e di esito, oltre che economici affinché i Professionisti possano ricevere stimoli al miglioramento continuo e gli Amministratori utili indicazioni programmatiche.

Non è più demandabile, perciò, il potenziamento organizzativo delle cure primarie. Queste ultime devono essere trasformate da un sistema a bassa ad uno ad alta intensità di cure. Solo così si potrà far fronte ai nuovi bisogni derivanti dalla riduzione dei posti letto, la de-ospedalizzazione precoce, e il crescente numero di persone con disabilità e fragilità. Deve essere aumentata la disponibilità di infermieri delle cure primarie, rispetto ai quali l'Italia è fanalino di coda in Europa insieme alla Grecia.

Bisogna rimodellare le Cure Primarie favorendo forme organizzative sempre più integrate e multi-professionali e realizzare la presa in carico globale del paziente, soprattutto se affetto da patologia cronica, al fine di spostare sul territorio l'assistenza socio-sanitaria e lasciare al polo ospedaliero la gestione delle acuzie.

Ne verrebbe a guadagnare la medicina d'iniziativa, il governo dei malati cronici, delle persone con diabete in primis, le cure domiciliari ai malati fragili e terminali.

Le nuove forme organizzative territoriali (AFT e UCCP), oggi ancora scatole vuote di contenuti e proposte professionali, sono un'opportunità per sperimentare iniziative di integrazione ospedale-territorio sulla scorta di modelli già sperimentati dalle Agenzie Sanitarie Americane come il Kaiser Permanente. Le AFT e le UCCP dovranno comunque prendere in carico non solo i malati cronici, ma anche gestire la prevenzione secondaria e soprattutto i malati fragili/complessi/

domiciliari, attraverso il passaggio dalla medicina di “attesa” a quella di “iniziativa”, adottando un sistema di controllo informatizzato che permetta di verificare l’appropriatezza, la qualità e la sostenibilità dei percorsi di cura.

Le Regioni (almeno alcune di esse) stanno progettando propri modelli per la gestione dei cronici e/o per la riorganizzazione delle cure territoriali, con variegata, fantasiosa ed ingiustificata disomogeneità, nelle more del Cap. V della Costituzione, e tra esse il Veneto sembra aver imboccato il percorso più interessante e coerente con le aspettative della MG italiana .

La criticità forse più grave è proprio la mancanza di un percorso diagnostico terapeutico condiviso che garantisca un flusso assistenziale omogeneo a livello nazionale e appropriato rispetto ai bisogni del paziente (come propone il Piano Nazionale Diabete).

Tutti i MMG italiani devono (o dovranno) essere perciò dotati di sistemi elettronici (cruscotti di governance) per valutare l’appropriatezza e il raggiungimento dei risultati di cura per singolo paziente e per singole patologie o per gruppi di pazienti, onde innescare un circolo di miglioramento continuo.

Attualmente i MMG sono già in gran parte dotati di strumenti di supporto (DSS=Decision Support System (Figura 3), MilleGPG (8) (Figura 4), GPG-network) per favorire la reale presa in carico, il follow-up, la sicurezza, l’appropriatezza prescrittiva e l’audit personale o di gruppo. Il MilleGPG è equipaggiato ad oggi di oltre 400 indicatori di processo, esito, criticità gestionale ed appropriatezza terapeutica.

La MG dovrà essere inserita, come recita e propone lo stesso Piano Nazionale Diabete, in una Rete professionale multi-livello, i cui dati devono essere gestiti con meccanismi botton-up per la ricerca clinica sul campo, l’audit e il governo clinico. Gli stessi strumenti devono essere messi a disposizione dei Direttori di Distretto. Quest’ultimo dovrebbe diventare cuore (e mente) del governo della cronicità oltre che della prevenzione primaria e secondaria.

È inaccettabile, infine, che a fronte di una strategia così ampiamente condivisa che enfatizza lo spostamento dell’asse

Figura 3 ♦ Il sistema DSS = Decision Support System (evidenziato nel riquadro in basso e in rosso nella figura) per l’appropriata presa in carico dei pazienti cronici. Fornisce alert in tempo reale per valutazioni e decisioni circa la terapia e il follow-up dei pazienti cronici, soprattutto diabetici.

The screenshot displays a medical software interface with a menu bar at the top (Paziente, Medico, Schede, Cambia, Stampa, Test, Linee guida, Viste, Scambio dati, ACN, Extended, Altro) and a toolbar. The main window is divided into several panels:

- Left Panel:** 'Nuovo problema' search bar, 'Diario', and 'Procedure di prevenzione' with a list of conditions like '16 INSUFFICIENZA CARDIACA 2° CLASSE NYHA', '15 IPERTENSIONE ARTERIOSA', etc.
- Top Right Panel:** 'Terapie' table with columns for date, drug name, dosage, and status. It lists medications such as OMEPRAZOLO, AVODART, and NOVORAPID.
- Bottom Right Panel:** 'Accertamenti' table with columns for date, test name, result, and status. It includes tests like 'ESAME DEL FUNDUS OCULI' and 'GFR SECONDO CKD EPI'.
- Bottom Left Panel:** 'Follow up' section with 'Non a target o da monitorare' and 'Appropriatezza' sub-sections.

The **Appropriatezza** section (highlighted in red) contains:

- Diagnosi:** Alert for 'IRC (Possibile diagnosi IRC (ICD9: 585) non codificata)'.
- Interazioni Farmacologiche:** Alert for 'Ossibutlina (Evitare a meno che non siano disponibili altre alternative. Questi farmaci possono peggiorare la stipsi. Gli antimuscarinici per l'incontinenza urinaria differiscono tra di...)'.
- Assunzione Farmaco:** Alert for 'OMEPRAZOLO DOC*14CPS 20MG (Indipendente dal pasto, non frantumare le compresse Cod. Aut.:...)'.
- Scadenze:** Alerts for 'Attività fisica (Assente)' and 'Sangue Occulto (Assente)'.
- Dettagli prescrittivi:** Details for 'OMEPRAZOLO DOC*14CPS 20MG 9 dal 2015' with 'ESENZIONE: Attuale autocertif. con esenzione età'.

Figura 4 ♦ Il programma MilleGPG per l'audit e la qualità dell'assistenza ai malati cronici. Nella figura è riportata la schermata relativa a una parte degli indicatori di performance nel DM2. Il programma attualmente e complessivamente dispone di oltre 400 indicatori di processo, esito, terapeutici e di criticità.

Codice	Indicatore	Personale	LAP	Ideale	HS	GPGNetwork	Informazioni
AC-DM01	Prevalenza Diabete Mellito tipo 2	8,91%	5,5%	7%	7,50%	8,15%	Dettaglio Network
AC-DM02	Pazienti con diagnosi di DM2 e almeno una registrazione di BMI (ultimi 24 mesi)	34,78%	60%	80%	44,30%	54,86%	Dettaglio Network
AC-DM03	Pazienti con diagnosi di DM2 e dato abitudine al fumo registrato (ever)	88,41%	60%	80%	90,52%	78,28%	Dettaglio Network
AC-DM04	Pazienti con diagnosi di DM2 e almeno una registrazione di emoglobina glicata (ultimi 12 mesi)	72,46%	50%	80%	66,67%	72,94%	Dettaglio Network
AC-DM05-A	Pazienti con diagnosi di DM2 e ultimo valore di HbA1c < 53 mmol/l (< 7%), (età < 70) (ultimi 12 mesi)	41,38%	50%	70%	57,14%	57,99%	Dettaglio Network
AC-DM05-B	Pazienti con diagnosi di DM2 e ultimo valore di HbA1c < 59 mmol/l (< 7,5%), (età >= 70) (ultimi 12 mesi)	86,27%	50%	70%	76,60%	75,79%	Dettaglio Network
AC-DM07	Pazienti con diagnosi di DM2 e almeno un esame di fondo oculare e/o una visita oculistica (ultimi 27 mesi)	71,74%	50%	70%	42,73%	46,63%	Dettaglio Network
AC-DM08	Pazienti con diagnosi di DM2 e almeno una valutazione dei polsi periferici (ultimi 15 mesi)	13,04%	30%	50%	5,77%	5,44%	Dettaglio Network
AC-DM09	Pazienti con diagnosi di DM2 e almeno una misurazione di PA (ultimi 12 mesi)	42,03%	50%	70%	42,22%	54,04%	Dettaglio Network
AC-DM10	Pazienti con diagnosi di DM2 e ultimo valore di PA <= 140/85 mmHg (ultimi 12 mesi)	87,93%	50%	70%	70,37%	46,26%	Dettaglio Network
AC-DM11	Pazienti con diagnosi di DM2 e almeno un dosaggio di microalbuminuria (ultimi 15 mesi)	64,49%	50%	70%	41,94%	48,03%	Dettaglio Network

Versione: 3.8.2 Gennaio 2016
Realizzato su specifiche professionali della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

dell'assistenza dall'ospedale al territorio, in cui la presa in carico dei cronici è l'obiettivo qualificante, vi sia una politica del farmaco che preclude alla MG la possibilità di prescrivere farmaci innovativi (per es: nuovi anticoagulanti orali, incretine, glifozine) destinati proprio alla cura dei malati cronici e di gestione diretta e quotidiana dei MMG.

LA GESTIONE INTEGRATA COI CENTRI DIABETOLOGICI

L'elevata prevalenza del diabete determina la presenza di pazienti in tutti i livelli assistenziali con quadri clinici diversi (dalla prevenzione delle complicanze alla cura in terapia intensiva); vi sono, quindi, molteplici punti di erogazione delle prestazioni (ospedale, medici di famiglia, ambulatori specialistici, infermieri) e pazienti con diverso grado di complessità, per cui è difficile coordinare ed integrare le diverse figure sanitarie (MMG, Pediatri di Libera Scelta, Diabetologo ed altri Specialisti, Infermieri, Farmacisti).

È certamente dimostrato come le complicanze del diabete, causa gli elevati costi diretti e indiretti, siano ampiamente prevenibili o sia quantomeno possibile ridurne la loro incidenza e soprattutto gravità, attraverso uno stretto controllo del compenso metabolico e, contemporaneamente, dei parametri di rischio cardiovascolare associati.

La strategia terapeutica necessita, dunque, di un approccio non sporadico e non affidabile ad una sola tipologia di operatore della Sanità; il numero complessivo dei pazienti diabetici, poi è talmente elevato e in costante aumento che è impensabile delegare l'assistenza a uno solo degli attori.

Appare evidente che un'organizzazione sanitaria non integrata e legata ad un sistema esclusivamente basato sull'erogazione di prestazioni da strutture diverse e scollegate, non può assolutamente essere in grado di realizzare un'efficace ed efficiente cura del diabete.

È quindi necessario implementare un modello di integrazione plurispecialistico e pluriprofessionale, che possa realizza-

re la gestione globale del singolo paziente (case management) e, contemporaneamente, della popolazione affetta dalla patologia (care manager e disease management), attraverso la formulazione di piani di cura generali e/o personalizzati, muniti di adeguati indicatori di processo e di esito, ricavabili se possibile da archivi comuni dei dati clinici.

È quindi necessario passare da:

- un Sistema basato sulla singola prestazione a richiesta ad un Sistema basato su un processo di cura predeterminato e condiviso tra i diversi operatori;
- “compartimenti stagni” al “network per patologia”.

Il percorso assistenziale pone al centro la persona con diabete ed i suoi bisogni sanitari, psicologici e sociali, considerandola il vero attore del processo di cura: senza il suo coinvolgimento attivo, anche la cura più efficace e costosa non dà risultati. Acquisito un adeguato livello di autonomia (empowerment) attraverso interventi di educazione terapeutica personalizzati, si muove nel percorso assistenziale in funzione del proprio stato di malattia e soddisfa i bisogni di salute nei diversi livelli di cura in funzione della gravità della patologia.

Il “network” tra i diversi erogatori di prestazioni sanitarie è la modalità che meglio risponde allo scopo di centrare l’assistenza sui bisogni complessi di salute della persona con diabete, promuovere la continuità assistenziale, favorire l’integrazione fra gli operatori, ridurre la variabilità dell’approccio clinico-assistenziale, diffondere la medicina basata sulle prove (EBM), utilizzare in modo congruo le risorse.

L’assistenza alla persona con diabete richiede dunque:

- una forte integrazione tra i diversi punti di erogazione delle prestazioni sanitarie;
- una logica di rete;
- un ruolo centrale dell’assistito lungo tutto il percorso di cura;
- il riferimento agli standard di cura e al PDTA;
- facilità d’accesso della persona con diabete alle prestazioni sanitarie.

Siamo oggi di fronte ad una opzione di cambiamento radicale che trasferisca sulle cure territoriali il compito della governance primaria del sistema sanitario. Per raggiungere un almeno iniziale consenso sulle modalità di sviluppo del processo è necessario che gli attori e le funzioni del sistema sanitario inizino un percorso che parta dall’inventario dell’esistente, delle molte capacità, dalle esperienze, dagli esperimenti e dalle opportunità che i professionisti ed i responsabili politici ed organizzatori del sistema hanno creato nel tempo.

La Professione deve oggi fare uno sforzo di unificazione delle risorse interne evitando la competizione e la concorrenza tra Associazioni a favore di una grande coalizione e concorrenza di intenti. Porti ognuna ciò che possiede ed ha costruito con lo scopo di migliorare il destino di tutti.

Per la gestione del diabete si deve puntare decisamente verso un sistema di gestione integrata o ancor meglio di Rete, realizzando un sistema informativo idoneo per i processi di identificazione della popolazione target, per la valutazione di processo e di esito, per svolgere una funzione proattiva di richiamo dei pazienti all’interno del processo, per aiutare gli operatori sanitari a condividere, efficacemente e tempestivamente, le informazioni necessarie alla gestione dei pazienti.

In questo sistema di cure il MMG può svolgere un ruolo del tutto originale ed insostituibile. La modalità singolare del lavoro del MMG nasce dalla relazione nel tempo con i propri assistiti, e non riguarda una malattia ma affronta tutti i problemi di ogni persona. Nel corso di una consultazione il MMG necessariamente cerca di comprendere, contemporaneamente, il paziente e la malattia del paziente o meglio, non la sua singola malattia con un approccio “verticale”, ma l’insieme dei problemi che stanno compromettendo la salute e il benessere psicofisico del paziente. Il MMG nella definizione di una diagnosi e nella pianificazione dei successivi interventi si trova a dover considerare 4 dimensioni (biomedica, culturale, psicologica e sociale), e tale valutazione multidimensionale, oltre alla relazione nel tempo, avviene generalmente in contemporanea, aggiungendo un valore originale alla prestazione complessiva del sistema sanitario. Ogni paziente con una diagnosi di diabete può essere allora inserito all’interno di una fascia di complessità crescente secondo una struttura piramidale che prevede livelli diversi e crescenti di coinvolgimento multiprofessionale e multidimensionale. Questa valutazione complessiva e “longitudinale” è in carico al MMG, per competenza, setting, e continuità di cura, con il supporto di Medici Specialisti nella definizione della dimensione biomedica ed eventualmente di altri professionisti (infermiere, assistente sociale) per le altre dimensioni.

Di queste specifiche competenze e capacità, nessun SSN, a prescindere da qualsivoglia orientamento politico o culturale, potrà fare a meno.

BIBLIOGRAFIA

1. www.healthsearch.it, https://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014/index.html.
2. http://www3.istat.it/dati/catalogo/20121218_00/PDF/Cap3.pdf.
3. <https://regione.veneto.it/acg/acg-veneto-final-meetings/final-meeting-11-aprile-2013/Report>.
4. <http://www.epicentro.iss.it/igea/news/pdf/Doc%20IGEA%20Gestione%20integrata%202012-Full.pdf>.
5. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-documento_indirizzo.pdf.
6. Ventriglia G, Cricelli C. La Scuola SIMG di Alta Formazione. SIMG 3, 2015.
7. Medea G, Cricelli C. Nuove forme organizzative della Medicina Generale e “medici con speciali interessi”. *Media* 2014; 14: 201-204.
8. www.milleGPG.it.

La rete diabetologica italiana

Concetta Irace¹, Antonio C. Bossi²

Dipartimento di Scienze della Salute - Università Magna Graecia di Catanzaro¹; Malattie endocrine e Centro Regionale per il Diabete Mellito - ASST Bergamo Ovest, Treviglio (BG)²

ORGANIZZAZIONE DELLA RETE DIABETOLOGICA

La Rete Diabetologica prevede la partecipazione congiunta del Medico di Medicina Generale (MMG), del Medico e operatori sanitari dei Distretti, di tutti i professionisti presenti nel Team Diabetologico (TDO) in un programma concordato e condiviso di assistenza. Lo scambio di informazioni, per pazienti portatori di patologie croniche va oltre la normale routine e deve essere multidirezionale, utilizzando tutti i possibili strumenti di connessione, con il consenso informato del paziente. L'apporto di un ampio numero di figure professionali (medici, infermieri, dietisti, psicologi, tecnici e specialisti di altre branche, figure amministrative, ecc.) richiede una precisa strategia e l'organizzazione di un lavoro interdisciplinare in team. La realizzazione del modello di rete implica fra l'altro pieno consenso informato degli operatori e dei pazienti, posti al centro del processo di cura e attivamente corresponsabili dello stesso; la prioritaria definizione (e condivisione) di un protocollo diagnostico-terapeutico; un'adeguata, ripetuta formazione degli operatori sia sugli aspetti comunicativi e procedurali di gestione del modello che sui contenuti scientifici del trattamento; la definizione di precisi strumenti di comunicazione e di condivisione dei dati. La realizzazione di queste interconnessioni, peraltro, è uno degli obiettivi del Piano Nazionale di Prevenzione, ma i tempi di realizzazione non saranno brevi. D'altra parte la comunicazione e lo scambio dei dati almeno fra MMG e TDO sono fondamentali per realizzare una "Rete del diabete" funzionale e in grado di poter fornire (in tempo reale) outcomes clinici, indicatori di processo e di esito. In attesa dell'auspicata "rivoluzione informatica" si adotteranno sia gli strumenti di comunicazione disponibili, così come documenti tradizionali (schede di segnalazione, referti strutturati, report sanitari periodici, ecc.). Anche la disponibilità di un numero telefonico "riservato" alla comunicazione tra MMG e TDO può favorire una consultazione rapida di secondo livello, quindi più appropriata rispetto all'accesso diretto del paziente, mentre per le problematiche riguardanti la telemedicina e teleconsulto si è ancora in attesa di una normativa precisa che ne definisca i termini medico-legali, riconosca le precise responsabilità, e specifichi l'ammontare delle risorse a ciò destinate. Il corretto funzionamento della rete presuppone una sinergia d'intenti per il raggiungimento degli obiettivi comuni. I responsabili delle Alte Direzioni (ASL, ASST, ULSS, ecc) devono favorire e permettere lo scambio delle reciproche esperienze mediante la costituzione di corretti "Tavoli" o "Comitati" in cui siano presenti i rappresentanti di tutti gli operatori coinvolti e, se possibile, una rappresentanza delle associazioni di pazienti che svolgono volontariato istituzionale. È importante che i protocolli diagnostico-terapeutico-assistenziali siano applicati nella pratica quotidiana, mettendo al centro dell'organizzazione assistenziale il paziente affetto da diabete mellito, favorendo l'appropriatezza delle prestazioni e l'equità dell'accesso sulla base del livello di complessità, ottimizzando l'utilizzo delle risorse. Deve sempre essere considerata la potenzialità di ottenere risparmi attraverso la prevenzione delle complicanze del diabete, così come dell'elevata spesa di assistenza ospedaliera da queste determinate. L'organizzazione corrente in Italia già garantisce un alto livello qualitativo: mediamente, circa il 30% dei

soggetti non è a target, ma tale valore è tra quelli più bassi in Europa. L'aumento dell'incidenza del diabete, purtroppo, richiederà continui adeguamenti dei sistemi di gestione, con il coinvolgimento di più persone e adattamenti dei percorsi assistenziali predefiniti.

LA RETE NELLE REGIONI ITALIANE

Dagli anni settanta si è sviluppata nelle regioni italiane una rete articolata di centri diabetologici alcuni dei quali operano in autonomia in qualità di strutture complesse (Unità Operativa Complessa UOC), semplici dipartimentali (Unità Operativa Semplice Dipartimentale UOSD), semplici (Unità Operativa Semplice UOS), Unità Operative Territoriali (UOT), mentre altri operano nel contesto di strutture internistiche, con attività ambulatoriali annesse alle Unità Operative di Medicina Interna e Geriatria. A queste si aggiungono strutture analoghe per la cura del diabete in età pediatrica. Nell'anno 2015, la Presidenza Nazionale della SID, ha attivato la ricognizione delle strutture che si occupano di diabete. Al momento, quelli pubblicati sul portale della SID (unitamente a quanto presente sul sito AMD), sono gli unici dati disponibili che descrivono la modalità di svolgimento dell'assistenza diabetologica in Italia. Al fine di semplificare la rappresentazione delle informazioni e considerando che non tutte le modalità di attività sopra elencate sono presenti in tutte le regioni, i centri sono stati suddivisi esclusivamente in ospedalieri e territoriali (Tabella 1).

I centri ospedalieri hanno il vantaggio di offrire posti letto, competenze plurispecialistiche *in loco*, oltre a prestare servizio di consulenza per altri reparti. Inoltre, i centri ospedalieri offrono assistenza in regime di Day-Hospital (DH), Day-Service (DS), Percorsi Ambulatoriali Complessi e Coordinati (PACC) o Macroattività Ambulatoriali Complesse (MAC), nel rispetto delle norme vigenti. I centri territoriali sono strutturati in modo da garantire l'assistenza in maniera omogenea in tutte le province e zone suburbane. In alcune realtà i servizi territoriali offrono competenze plurispecialistiche, assistenza in regime di DS, PACC, MAC e servizi di consulenza negli ospedali della comune ASL. Per quanto riguarda la prevenzione e la cura delle complicanze, la gestione del diabete in situazioni quali la gravidanza, e l'utilizzo delle tecnologie non esiste una normativa univoca nelle regioni, soprattutto per l'assistenza sul territorio. Pertanto lì dove il numero dei

Tabella 1 ♦ Numero di centri ospedalieri e territoriali per la cura del diabete nelle Regioni italiane.

Regione	Nr abitanti*	Province/ Città Metropolitane	Nr centri Ospedale	Nr centri Territorio	Centri Convenzionati
Sicilia	5.092.080	9	50	48	4
Sardegna	1.663.286	8	28	16	--
Calabria	1.976.631	5	13	16	1
Puglia	4.090.105	6	29	63	3 [^]
Basilicata	576.619	2	3	2	--
Molise	313.348	2	4	1	--
Campania	5.861.529	5	30	76	15
Abruzzo	1.331.574	4	20	7	--
Umbria	894.762	2	9	10	--
Lazio	5.892.425	5	66	39	10 [^]
Toscana	3.752.654	10	45	7	--
Marche	1.550.796	5	9	2	1 [^]
Emilia-Romagna	4.450.508	9	53	29	3 [^]
Liguria	1.583.263	4	20	16	3
Piemonte	4.424.467	8	46	53	--
Valle d'Aosta	128.298	1	1	3	--
Lombardia	10.002.615	12	107	25	22 [^]
Veneto	4.927.596	7	47	10	--
Trentino - Alto Adige	1.055.934	2	11	3	--
Friuli - Venezia Giulia	1.227.122	4	13	10	1 [^]

* dati ISTAT aggiornati al 01/01/2015; [^] il numero include gli IRCCS.

diabetologi e le infrastrutture sono adeguati, si ha una diversificazione di competenze, mentre in altre realtà i pazienti sono riferiti a strutture più attrezzate per la cura e prevenzione delle complicanze. Le società italiane per il diabete divulgano Linee Guida aggiornate per favorire omogeneità nella prevenzione e cura della malattia e delle sue complicanze ed offrono la possibilità di partecipare a gruppi di studio per implementare la divulgazione e approfondire le conoscenze. In diverse regioni si stanno attuando o sono già state approvate, in accordo con il Piano Nazionale del Diabete (PND) (1) e grazie alla nomina di un Tavolo Tecnico Regionale, delibere regionali per la definizione di Percorsi-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PTDA) per l'identificazione e l'organizzazione delle strutture di primo, secondo e terzo livello e per l'integrazione del MMG e Pediatra di Libera Scelta (PLS) nella gestione del paziente con diabete. Di seguito sono riportate in breve le normative approvate in alcune regioni.

La Regione Veneto

Con l'approvazione del modello di rete regionale per l'assistenza diabetologica (nell'ambito del Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016) (2), la Regione Veneto è stata tra le prime a dotarsi di una normativa dedicata all'organizzazione "in rete" dell'assistenza alle persone con diabete.

Dal punto di vista normativo, con precedente legge regionale (11 novembre 2011, n. 24), si era già stabilito come l'assistenza alle persone con diabete nel Veneto dovesse essere fornita con una gestione integrata fra MMG e team diabetologici.

Il modello di rete regionale diabetologica proposto prevede che l'assistenza sia articolata in tre livelli di cui il primo deputato a fornire l'assistenza sanitaria generale, il secondo ed il terzo finalizzati a un'assistenza sanitaria specialistica.

Nel dettaglio:

- Il primo livello è rappresentato dai MMG e PLS. I MMG devono partecipare alla cura di tutte le persone con diabete, svolgendo la gran parte delle attività di cura previste per i pazienti a minore complessità, rappresentanti il 50% del totale, secondo PTDA concordati. Per la gestione dei casi a maggiore complessità, quali diabetici tipo 1 o diabetici tipo 2 insulino-trattati o non-insulino-trattati ma con complicanze severe o in progressione, rappresentanti l'altro 50% della popolazione diabetica adulta e più del 95% di quella in età pediatrica, è richiesta un'assistenza specialistica prevalentemente presso i centri diabetologici dell'adulto e del bambino/adolescente.
- Le strutture di secondo livello, presenti di norma in ogni Azienda ULSS, oltre alle visite di presa in carico, in piena condivisione con i MMG e i PLS, dei pazienti neo-diagnosticati, le visite di controllo annuali, biennali o triennali per tutte le persone con diabete e le visite in urgenza per scompenso metabolico, devono farsi carico di una serie di attività complesse quali: a) gestione dei casi in terapia insulinica multi-iniettiva o con microinfusore, ivi compreso l'addestramento al counting dei carboidrati e alla telemedicina; b) gestione del diabete pre-gestazionale e gestazionale; c) gestione del piede diabetico; d) screening/stadiazione del danno d'organo;
- Le strutture di terzo livello, unitamente al Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica già riconosciuto come struttura di terzo livello dalla Legge Regionale 11/11/2011, n. 24, sono rappresentate dalle unità complesse di diabetologia e malattie metaboliche individuate dalla DGR n. 2122 del 19/11/2013, applicativa della Legge Regionale 29/6/2012, n. 23. Da considerare poi la peculiarità dei pazienti in età evolutiva per la gestione dei quali è espressamente prevista la presenza di Strutture Specialistiche Pediatriche di Diabetologia (SSPD) operanti a livello interaziendale secondo accordi da formalizzare tra le parti. Per la piena attuazione della rete diabetologica si ritiene coerente la presenza di una struttura di terzo livello per bacino di popolazione orientativamente di un milione di abitanti secondo i seguenti principi: a) un solo centro diabetologico per ULSS e per ogni Azienda Ospedaliera; b) dotazione di personale, spazi e attrezzature adeguati e, nel caso di una collocazione extraospedaliera, del tutto sovrapponibili o comunque molto simili a quella delle strutture collocate negli ospedali; c) collegamento funzionale strutturato con i professionisti che fanno parte del team diabetologico allargato (cardiologi, nefrologi, neurologi, oculisti, ortopedici, chirurghi vascolari, chirurghi plastici, infettivologi, ecc.); d) compattamento, laddove possibile, delle varie attività diabetologiche dell'ULSS in un'unica sede superando la frammentazione dell'attività in ambulatori sparsi nel territorio; e) superamento di eventuali ambulatori di diabetologia presso altre Unità Operative per evitare inutili e negative ridondanze, prevedendo la possibilità per gli specialisti incardinati in altre Unità Operative di partecipare alle attività del centro diabetologico aziendale; f) responsabilità diretta del centro diabetologico nell'espletamento delle consulenze richieste; g) sviluppo dell'attività di telemedicina con i MMG; h) coordinamento da parte delle Unità di Diabetologia di terzo livello di tutte le attività dia-

betologiche di primo e secondo livello del proprio territorio; i) organizzazione di tutte le attività formative/informative riguardanti il diabete nel proprio territorio.

La Regione Liguria

Per garantire adeguata assistenza alle persone con diabete tipo 2, in Regione Liguria è stato approntato un “Percorso per la gestione integrata proposto dal gruppo di lavoro tra le reti diabetologia e cure primarie” basato sugli “Standard italiani AMD-SID” e sulle linee guida internazionali (3, 4). Nella “Premessa” si analizzano i “Livelli Essenziali di Assistenza”, proponendo un set minimo di prestazioni che dovrebbero essere assicurate a tutti i soggetti a rischio di sviluppare la malattia diabetica ed a tutti i soggetti già con diabete quale:

- valutazione metabolica completa al momento della diagnosi e a intervalli regolari;
- valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare al momento della diagnosi e a intervalli regolari;
- informazione corretta e completa sul diabete, sulle sue complicanze, sull’efficacia della modificazione degli stili di vita e dei trattamenti nel modificare la storia naturale della patologia;
- definizione e gestione di un piano terapeutico personalizzato, finalizzato ad ottenere il migliore compenso metabolico possibile; fornitura di dispositivi medici per l’attuazione della terapia, quali le penne per insulina e gli infusori, quando indicati, ed addestramento al monitoraggio domiciliare della glicemia; definizione e applicazione di protocolli clinici per le emergenze diabetologiche e per il trattamento ospedaliero dei pazienti diabetici acuti (paziente critico in terapia intensiva, infarto miocardico acuto, ictus cerebrali);
- informazione sulla contraccezione, sulla pianificazione della gravidanza in tutte le donne diabetiche in età fertile e gestione del diabete in gravidanza.

La Regione Lombardia

Nella recente deliberazione di giunta X/4702 del 29/12/2015: “Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio-sanitario per l’esercizio 2016” nel capitolo “4.8 Implementazione delle reti sanitarie - Reti di Patologia” si fa specifico riferimento alla Rete Diabete evidenziando che tale modello organizzativo concretizza uno strumento adeguato per garantire l’omogeneità di trattamento sul territorio ed il governo dei percorsi sanitari in una linea di appropriatezza degli interventi e di sostenibilità economica (5). Il network consente di attivare sinergie tra gli operatori e condivisione collegiale dei protocolli di procedura in base alle *best practice*. Gli obiettivi specifici delle reti di patologia da realizzare entro la fine del 2016 sono:

- l’individuazione di modelli organizzativi innovativi per il funzionamento delle reti - sia su scala aziendale sia interaziendale - fortemente orientati alla multidisciplinarietà e alla continuità dei percorsi assistenziali;
- definizione/aggiornamento di Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali (PDTA) con particolare attenzione al tema dell’appropriatezza clinica;
- strutturazione di percorsi di monitoraggio/valutazione dei PDTA, attraverso specifici set di indicatori di qualità e sistemi di audit.

La Regione Calabria

È stata tra le prime Regioni in Italia a recepire il PND (dicembre 2012) (6) e nell’anno 2014 è stato istituito il tavolo tecnico per l’attuazione del piano. Con Decreto del Commissario ad Acta nr 13 del 2 Aprile 2015 è stato approvato il PDTA per la malattia diabetica nell’adulto ed in età pediatrica e il percorso per l’Ambulatorio di Transizione. Inoltre è in corso di approvazione il PDTA del piede diabetico, il Documento per i Presidi e per le Tecnologie. I documenti sono finalizzati ad individuare modalità operative che consentano, oltre all’omogeneità della cura, una più agevole integrazione tra assistenza primaria e strutture specialistiche al fine di garantire la continuità assistenziale del paziente con diabete. I documenti identificano nel dettaglio i compiti specifici delle figure coinvolte nella gestione del diabete: MMG, PLS, specialista, infermiere, podologo, dietista e psicologo in accordo con le linee guida nazionali. Già attiva e modello esemplare è la rete diabetologica assistenziale per la cura del diabete in età evolutiva. Dodici centri dislocati sul tutto il territorio lavorano in sinergia per soddisfare i bisogni complessivi del bambino con diabete. I centri svolgono attività di prevenzione diagnosi e cura del diabete offrendo reciprocamente competenze specialistiche in rapporto alle diverse fasce di età.

MODELLI DI GESTIONE INTEGRATA DEL DIABETE

La gestione integrata è stata riconosciuta come uno strumento fondamentale per ottenere risultati soddisfacenti nella prevenzione e cura del diabete. Già a partire dal 2006 l'Istituto Superiore di Sanità e il Centro per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali avevano predisposto il progetto IGEA (7) che prevedeva la definizione della strategia d'intervento che migliorasse la qualità delle cure per le persone con diabete, attraverso l'attivazione di:

- 1) *Protocollo diagnostico-terapeutico* condiviso da tutti i soggetti interessati: MMG, specialisti del settore, specialisti collaterali delle complicanze, infermieri, dietisti, podologi, psicologi, assistenti domiciliari, direzioni delle aziende sanitarie, farmacisti, persone con diabete o rappresentanti delle associazioni di pazienti;
- 2) *Formazione degli operatori* del team diabetologico e degli MMG di riferimento;
- 3) *Coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura* attraverso la programmazione di attività educativo-formative dirette ai pazienti, sotto forma di iniziative periodiche di educazione;
- 4) *Sistema informativo e indicatori*;
- 5) *Adesione informata* - È indispensabile che tutte le persone con diabete coinvolte siano adeguatamente informate ed esprimano il loro consenso alla partecipazione ed al trattamento dei dati;

Il recente PND (1), promulgato dal Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Sistema Sanitario Nazionale e dalla Direzione Generale per la Programmazione Sanitaria, riprende e sottolinea nuovamente la necessità dell'attuazione del modello di gestione integrata ridefinendo le competenze del MMG, del PLS e del diabetologo sia esso impegnato sul territorio o in ospedale. In alcune regioni italiane sono già stati attuati modelli di gestione integrata sulle indicazioni del progetto IGEA prima e PND poi. Di seguito saranno riportate le esperienze disponibili.

Regione Liguria

La Regione ha proposto un interessante modello di percorso assistenziale che, partendo dalla necessità di acquisire le esigenze assistenziali da parte del MMG che deve impegnarsi ad effettuare un self-audit sulla propria popolazione di diabetici, può giungere ad una stratificazione dei propri assistiti diabetici sulla base del livello di complessità, indispensabile per un'appropriata gestione integrata. Obiettivo strategico è l'effettiva presa in carico delle persone con diabete in base alle rispettive competenze e al proprio ruolo, dopo una stratificazione per classi d'intensità di cura, come proposto dagli Standard AMD-SID, avendo come punto di riferimento il programma di assistenza concordato per il singolo paziente senza eccessi e carenze non giustificate. La Tabella 2 riporta le classi di complessità, con specifici riferimenti alla Regione Liguria stessa.

Regione Lombardia

La delibera regionale di dicembre 2010 proponeva il modello *Chronic Related Group* (CReG) per gestire il problema dell'assistenza dei pazienti con patologie croniche (5,7). Il Modello CReG viene definito un modello sperimentale atto a migliorare la gestione clinico-organizzativa delle patologie croniche e a garantire la corretta erogazione di tutti i servizi extraospedalieri previsti da appositi percorsi di cura. La gestione dei diversi aspetti in cui si articola l'assistenza sanitaria del paziente viene affidata ad un unico soggetto gestore denominato "provider" (es.: una organizzazione di MMG, una Onlus, una Fondazione, un'Azienda Ospedaliera, ecc.) che coordina tutti gli attori coinvolti nella gestione della patologia, amministra le risorse messe a disposizione e garantisce le necessarie competenze di tipo economico, organizzativo e gestionale (8). Elementi costitutivi del Modello CReG sono la stesura di Piani di Cura Individuali (PAI) proposti dai MMG tenendo conto dei percorsi di appropriatezza diagnostico-terapeutica ed assistenziale (PDTA), il monitoraggio attivo e il *recall* dei pazienti. Il piano prevede la informatizzazione dei dati, la possibilità di telemedicina, il tele monitoraggio, il *reporting* (debito informativo, aderenza e *customer*) verso ASL e Regione Lombardia. Per tale motivo società orientate alla telemedicina sono state coinvolte nel progetto. Uno degli obiettivi, è ridurre la discontinuità di gestione del paziente cronico, che è stata riconosciuta come una delle maggiori criticità, potenzialmente in grado di compromettere l'efficienza e l'efficacia della cura, oltre che di duplicazione di prestazioni e dispendio di risorse.

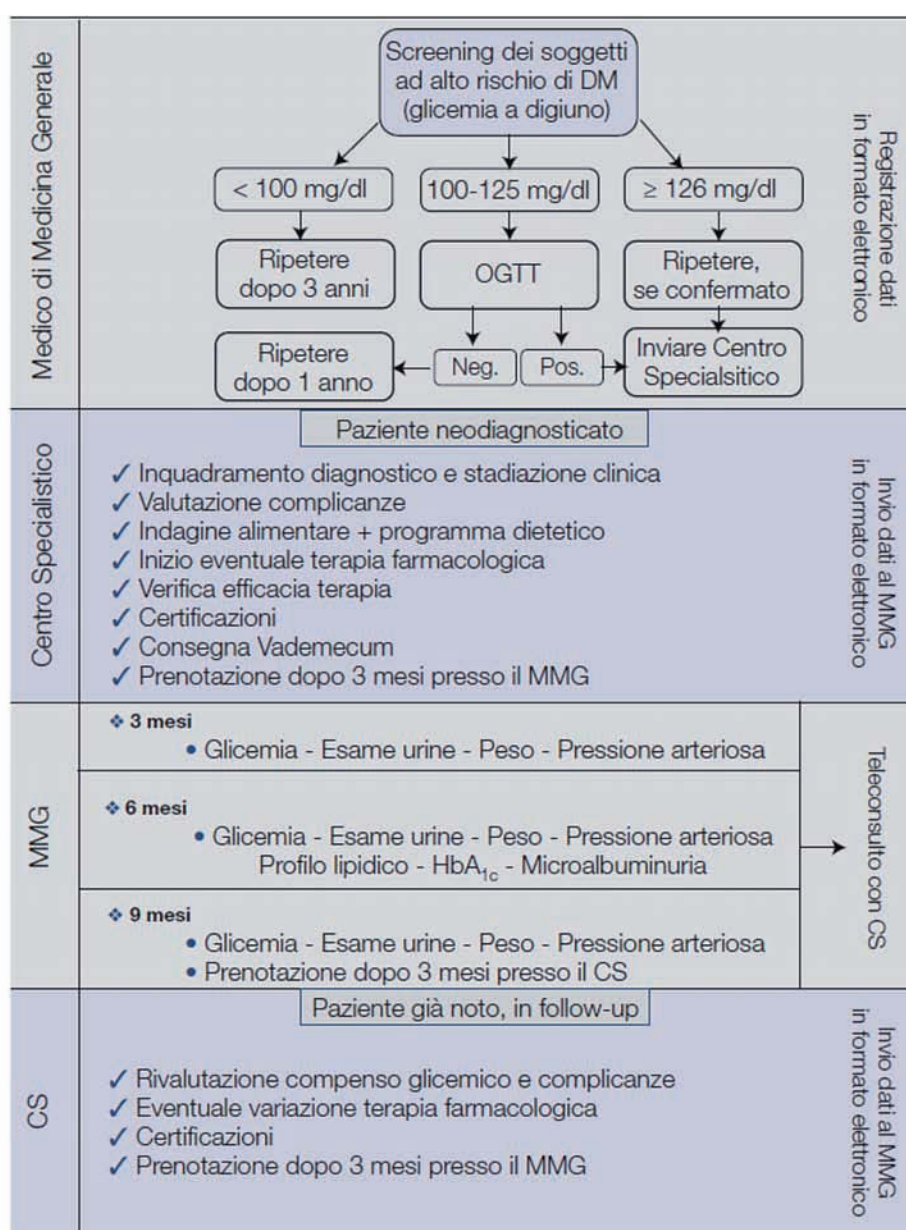
Tabella 2 ♦ Classi di complessità assistenziali, con specifici riferimenti alla Regione Liguria.

Classe	Prevalenza	Intervento	Responsabile presa in carico	Interazione primaria	Indicatori	Fonte dati
1 Pericolo per la vita o per la autosufficienza	Dal 10 al 25% di tutti i ricoveri. La stima del 10% significa circa 1.000.000 di ricoveri/anno in Italia; in particolare sono diabetici il 25-50% dei ricoverati per sindrome coronarica acuta.	Ricovero in unità di cure intensive	Reparto di degenza	Team Specialistico diabetologico	1) tempi di degenza media 2) % di exitus 3) grado di disabilità residuo 4) destino dopo il ricovero (domicilio, RSA, riabilitazione)	SDO
2 Complicanza acuta che necessita di un intervento specialistico urgente	Ulcere diabetiche prevalenza 0,60,8% di tutti diabetici (circa 20.000 persone in Italia, circa 600 in Liguria); SCA 25-50% di tutti i casi ipoglicemia grave: 1 per diabetico tipo 1/anno; nel tipo 2 circa il 10% di quelle del tipo 1 (da 0,02 a 0,35 episodi/anno/ paziente in terapia insulinica; 0,009 episodi/anno/ paziente in terapia con sulfoniluree); diabetici ricoverati in ospedale per altre patologie (8-10% di tutti i ricoveri).	Assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, ricovero.	Team Specialistico diabetologico	Altri specialisti	1) tempi di degenza media 2) % exitus, 3) grado residuo di disabilità, 4) incidenza complicanze gravi	SDO
3 Complicanza acuta che necessita di un intervento specialistico non urgente, ma comunque non differibile	Ulcere diabetiche 0,6-0,8% di tutti diabetici; PDR: 23% nei pazienti con diabete tipo 1 (35.000 circa in Italia), 14% nei diabetici tipo 2 insulinotrattati e 3% nei diabetici tipo 2 non insulinotrattati (250-300.000 in Italia) complessivamente edema maculare rispettivamente nell'11%, 15% e 4% nei gruppi su menzionati; neodiagnosi: nel tipo 1 è circa 2.000 casi/anno, in Italia, nel tipo 2 circa 230.000 casi/anno, in Italia (stimati 6.500 casi/ anno in Liguria); Diabete in gravidanza: circa il 67% delle gravidanze.	Assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, ricovero.	Team Specialistico diabetologico	Altri specialisti	1) incidenza complicanze gravi, 2) % guarigioni, 3) % recidive, 4) grado residuo di disabilità, 5) tempi di attesa, 6) numero rework	SDO CUPASL
4 Compenso instabile; non a target; alto rischio di evoluzione rapida complicanze; evento cardiovascolare recente; piede diabetico senza ulcera	30-50% di tutti i diabetici (1.500.000 - 2.500.000 in Italia; 25.000 - 42.000 in Liguria).	Assistenza diabetologia complessa: day service, day hospital, educazione terapeutica strutturata	Team Specialistico diabetologico	MMGAltri specialisti	1) incidenza complicanze, 2) numero di rework, 3) % rientro negli obiettivi terapeutici	Cartella diabetologica
5 Stabili; a target; senza complicanze evolutive in atto	30-50% di tutti i diabetici (1.500.000 - 2.000.000 in Italia; 25.000 - 42.000 in Liguria).	Monitoraggio adherence e compliance ai trattamenti farmacologici e non farmacologici, follow-up sistematici, farmacovigilanza	MMG con gestione integrata con Team Diabetologico (IGEA)	Team diabetologico, altri specialisti	Set minimo di indicatori da definire in sede di accordo sulla base degli indicatori nazionali di processo e risultato definiti negli Standard Italiani per la cura del diabete	Cartella MMG e diabetologica
6 Ridotta autosufficienza	1-2 casi per MMG	Assistenza domiciliare	MMG	Team Specialistico diabetologico Altri Specialisti (ADI)	1) incidenza di ricoveri, 2) incidenza di ulcere da decubito	SDO e cartelle cliniche MMG
7 Popolazione generale in prevenzione	Tutti i soggetti a rischio in carico a MMG non già diabetici	Educazione sanitaria ai corretti stili di vita; screening opportunistico del diabete tipo 2	MMG	Team Specialistico diabetologico	Incidenza del diabete di tipo 2	Registri regionali Cartella MMG

Regione Calabria

È stato pubblicato recentemente il risultato di uno studio sperimentale “Progetto Diabete Calabria, PDC” (9), disegnato con lo scopo di verificare se l’assistenza integrata tra MMG e specialista, basata sulla condivisione via web delle cartelle cliniche, migliorasse gli outcomes metabolici. La Figura 1 illustra il Percorso Diagnostico Terapeutico adottato. Nel periodo dello studio, il numero di accessi al centro specialistico si è ridotto del 50% e l’emoglobina glicosilata era significativamente più bassa tra coloro che sono stati seguiti in gestione integrata rispetto a chi seguiva un percorso di assistenza tradizionale (10). La Commissione tecnica del Dipartimento di Tutela della Salute della Regione Calabria ha tenuto conto dei risultati del PDC, pertanto il modello sperimentale è stato incluso nell’elaborazione dei PDTA.

Figura 1 ♦ Flow-chart del Percorso Diagnostico Terapeutico del “Progetto Diabete Calabria”.



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Desideriamo porre la massima fiducia nell'evoluzione futura delle reti diabetologiche in tutte le Regioni italiane, ma non possiamo non ricordare l'allarme lanciato lo scorso anno, in un comunicato del 27 maggio 2015 (11), da parte del compianto Egidio Archero, allora Presidente nazionale FAND (Federazione delle Associazioni Nazionali Diabetici). "La salute delle persone con diabete è a rischio. La diabetologia italiana, una delle più avanzate e capillari d'Europa, sta subendo attacchi da più fronti e a pagarne il prezzo purtroppo saranno coloro che soffrono di diabete". Il primo pericolo viene identificato nel riordino delle reti cliniche in un'ottica di contenimento della spesa pubblica. "In molte Regioni, infatti, si sta attuando un forte ridimensionamento della rete diabetologica regionale, per esempio declassando le strutture diabetologiche o aggregandole ad altri reparti, riducendo o bloccando il turnover del personale sanitario". Un simile allarme - "Le Regioni stanno scardinando la rete diabetologica, andando contro i principi del Piano nazionale" - è stato lanciato anche dal prof. Enzo Bonora, Presidente della Società Italiana di Diabetologia. Il prof. Bonora (12) ha ribadito che la visione di SID per la miglior gestione della malattia diabetica è quella della multidisciplinarietà e della multidimensionalità perché la persona con diabete non dovrebbe essere curata da un singolo specialista ma da un team di professionisti di pari importanza che include diabetologo, infermiere e dietista esperti di diabete e, quando necessario, podologo, psicologo e specialisti di altre discipline (oculista, nefrologo, cardiologo, ecc.). Il team dovrebbe interagire continuamente con il medico di medicina generale, mantenendo operativo quel modello assistenziale implementato in Italia fin dagli anni ottanta. Un modello confermato dal PND. La rete dei centri diabetologici ha reso grande, famosa e invidiata nel mondo l'assistenza diabetologica italiana perché ha fatto sì che gli italiani con diabete fossero quelli con i migliori risultati (più basso livello di emoglobina glicata, complicanze meno frequenti, minore mortalità). Per quanto riguarda le prospettive future, l'orientamento è quello di rendere il paziente maggiormente protagonista della propria malattia e la rete più attiva nella gestione e condivisione dei dati. Il futuro significa anche prevenzione ed in questo sarà fondamentale il sostegno della medicina d'iniziativa per favorire una diagnosi precoce del diabete nelle categorie a rischio. Le Istituzioni dovranno garantire e vigilare che i processi siano attuati e verificare che gli obiettivi di prevenzione e di cura siano raggiunti. Il PND ha individuato dieci obiettivi da raggiungere e le strategie generali d'intervento: ciascuna regione dovrà contestualizzare la programmazione in base alle risorse disponibili ed alle esperienze già acquisite.

BIBLIOGRAFIA

1. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf.
2. Regione Veneto, Deliberazione Della Giunta Regionale n. 2245 del 27 novembre 2014 "Approvazione del modello di rete regionale per l'assistenza diabetologica. Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016", Deliberazione n. 119/CR del 5 agosto 2014. [Assessorato Sanità e igiene pubblica] Bur n. 118 del 12/12/2014.
3. Regione Liguria. Legge regionale 9 agosto 2013, n. 27. Norme per la prevenzione, la diagnosi e la cura del diabete mellito. Bollettino Ufficiale n. 14 del 14 agosto 2013.
4. http://www.arsliguria.it/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=498&Itemid=133.
5. Regione Lombardia, Allegato 14, DGR IX/937 1/12/2010, "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2011". Regione Lombardia, DGR IX/1479 del 30/3/2011. "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Sanitario Regionale per l'esercizio 2011", Il provvedimento di aggiornamento in ambito sanitario.
6. <http://www.epicentro.iss.it/igea/>.
7. Regione Lombardia, Direzione Sanità Decreto n. 438 del 16/5/2011, "Determinazioni in materia di CREC (Chronic Related Group), in attuazione della DGR n. 9/1479 del 30/3/2011.
8. Regione Lombardia, Direzione Sanità Decreto n. 4702 del 29/12/2015, "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2016".
9. Gruppo di lavoro Progetto Diabete Calabria. "Progetto Diabete Calabria": proposta di modello organizzativo per la gestione del diabete mellito di tipo 2. G It Diabetol Metab 2013; 33: 155-161.
10. Carallo C, Scavelli FB, Cipolla M, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus through Telemedicine. PLoS ONE 2015,10(5): e0126858. doi:10.1371/journal.pone.0126858.
11. <http://www.doctor33.it/allarme-fand-rischio-declassamento-rete-diabetologica/politica-e-sanita/news--29340.html>.
12. [http://www.quotidiano sanità.it/\(20 ottobre 2015\)](http://www.quotidiano sanità.it/(20 ottobre 2015)).

Esperienze di gestione integrata ospedale-territorio

Loris Confortin¹, Agostino Consoli²

Diabetologia, Castelfranco Veneto (TV), ASL 8 Veneto¹; Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti²

La impressionante prevalenza del Diabete Mellito, le preoccupanti stime relative alla sua incalzante progressione nel prossimo futuro, la variabilità dei diversi quadri clinici della malattia, il diverso grado di complessità dei pazienti, le molteplici figure sanitarie (Medico di MG/Pediatra di LS, Diabetologo, Infermiere, Dietista, Cardiologo, Oculista, Nefrologo, Neurologo, etc) che operano spesso in diversi punti di erogazione delle prestazioni (ospedale, ambulatorio del MMC e del PLS, ambulatori specialistici), impongono un efficace coordinamento ed una efficiente integrazione di tutte le operazioni necessarie alla cura del diabete.

In particolare, l'assistenza diabetologica su tutto il territorio nazionale non può prescindere dall'integrazione tra assistenza sanitaria di base e specialistica, e cioè tra il Medico di Medicina Generale (cardine dell'assistenza sanitaria di base, affiancato dalle altre figure professionali, previste nella riorganizzazione delle forme associative della Medicina Generale) e la rete dei Servizi di Diabetologia. Alcune "prove tecniche" di una simile integrazione hanno generato incoraggianti dati preliminari, come, ad esempio, i risultati della fase sperimentale del "Progetto sulla gestione integrata del diabete" promosso dalla Regione Piemonte, illustrati da Carlo B. Giorda - Progetto Diabete, 1 Dicembre 2011. Dal report di questo progetto si evince che la collaborazione tra medico di medicina generale e diabetologo si accompagnava ad una riduzione del 21,3% dei ricoveri per diabete con scompenso metabolico (codice ICD9CM 250.xx), con un risparmio del 7,9% sulla spesa per questi ricoveri, pari a circa 800.000 euro in un anno.

Parallelamente, diverse Regioni si sono dotate di PDTA o percorsi operativi di Gestione Integrata, anche se ancora molto deve essere fatto per favorire un'effettiva implementazione degli stessi attraverso un sistematico monitoraggio dei processi di cura che passi per la realizzazione di banche dati e amministrative (informatiche) con valutazione, in tempo reale, degli indicatori di processo ed esito. Prenderemo in esame in questo capitolo alcune esperienze che fotografano una realtà italiana in movimento e testimoniano dello sforzo in corso per approdare a modelli di integrazione sempre più efficienti e condivisi.

IL PDTA DELLA REGIONE VENETO SUL DIABETE MELLITO

Un esempio delle possibili strategie implementabili per la realizzazione di una gestione integrata del diabete di tipo 2 viene offerto dalle iniziative, volte a questo scopo, messe in atto dalla regione Veneto.

La Regione del Veneto, con L.R. n. 24 dell'11 novembre 2011, già cinque anni fa si dotava di uno strumento legislativo atto a disciplinare gli interventi rivolti alla prevenzione, diagnosi e cura del diabete mellito, con l'obiettivo di migliorare processi ed esiti della cura dei cittadini diabetici attraverso la diagnosi precoce della malattia e la prevenzione delle sue complicanze. Nel corso del 2014 veniva quindi somministrato alle Aziende ULSS del Veneto un questionario formulato allo scopo di rilevare lo stato di applicazione di PDTA e/o Protocolli locali, relativi alla gestione delle persone con Diabete tipo 2. Al tempo stesso venivano rilevate le azioni messe in campo nella pratica del Medico di Medicina Generale per promuovere il valore dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica, attraverso un'analisi dei dati amministrativi e clinici.

Un gruppo di lavoro ha quindi comparato i dati rilevati dai questionari, valorizzando i risultati e le esperienze maturate nelle Aziende ULSS del Veneto e le proposte o le soluzioni (alcune già sperimentate) che sembravano più adeguate alla realizzazione di un PDTA regionale.

Con la Dgr n. 759 del 14 maggio 2015 è stato deliberato il primo PDTA regionale per la gestione integrata della persona con Diabete di tipo 2. Il documento fa riferimento ai pazienti che acconsentono formalmente ad entrare nel PDTA e ribadisce l'approccio multidisciplinare ai pazienti affetti da patologie croniche, integrando prestazioni sanitarie e sociali in reti locali di assistenza che coinvolgano Cure Primarie e specialistiche, ospedale e territorio. Per tutti gli operatori coinvolti viene previsto uno specifico percorso di formazione.

In questa prima proposta di PDTA Regionale per la gestione integrata della persona con Diabete non sono stati inseriti i pazienti con Diabete di Tipo 1, ma i soli pazienti con diabete di tipo 2, anche insulino-trattati, almeno per il primo anno e comunque in base all'andamento del PDTA.

Punti fondamentali del PDTA sono:

- 1) coinvolgimento in tutti i passaggi del care model (prevenzione, prima diagnosi, successivo follow-up e gestione delle complicanze) di tutte le figure professionali strumentali alla gestione della malattia (medico di medicina generale, diabetologo, infermiere, dietista, etc.).
- 2) definizione di chi fa cosa e delle tempistiche, espresse attraverso tabelle pro-memoria (di seguito integralmente riportate), finalizzate ad una continua gestione condivisa del paziente.

Tabella 1 ♦ Procedure per lo screening nelle persone a rischio per diabete mellito.

ATTIVITÀ/ STADIO	CHI	COME/AZIONE	DESCRIZIONE	QUANDO	INDI- CATORI	RIFERIMENTI, EVIDENZE
SCREENING PER DIABETE MELLITO	infermiere	Profilo di rischio Educazione sanitaria	Accerta e registra lo stile di vita (abitudini alimentari, alcool, fumo, attività fisica, attività lavorativa); misura e registra peso, altezza, BMI, PAO, circonferenza vita; calcola e registra il Rischio C-V (ISS e/o ESC Score)	Prima della visita del MMG		
	MMG	anamnesi, visita e primo inquadramento diagnostico Eeguire una glicemia plasmatica a digiuno*	Sospettare un Diabete Mellito	nei soggetti con BMI >25 kg/m ² e una o più tra le seguenti condizioni: - inattività fisica - familiarità di 1° grado per diabete di tipo 2 (genitori, fratelli); - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio - ipertensione arteriosa - (≥140/90 mmHg); o terapia antiipertensiva in atto - colesterolo HDL <35 mg/dl e/o trigliceridi >250 mg/dl; - pregressa diagnosi di Diabete Gestazionale (GDM) o parto di neonato con peso >4 kg; - precedenti diagnosi di IGT o IFG, HbA _{1c} 42-48 mmol/mol (6.0%-6.49%) - insulino-resistenza (es. ovaio policistico, acanthosisnigricans, ecc.) - evidenza clinica di patologia cardiovascolare (IMA, ictus, claudicatio, ecc). in assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni..		Secondo Standard di cura 2014 Livello di Prova VI, Forza della raccomandazione B
			Se il risultato della glicemia non è diagnostico per diabete (<126 mg/dl) lo screening dovrebbe essere ripetuto almeno con intervalli di 3 anni considerando un test più frequente nei soggetti con disglicemia (>100 e< di 126 mg/dl).			

*esame preferibile in termini costo efficacia rispetto ad HbA_{1c} e OGTT

Tabella 2 ♦ Procedure in caso di primo riscontro di iperglicemia.

ATTIVITÀ/ STADIO	CHI	DESCRIZIONE	COME/AZIONE	QUANDO	INDICA- TORI	RIFERIMENTI, EVIDENZE
PRIMO RISCONTRO DI IPERGLICEMIA	MMG	Sospetta il Diabete se la glicemia è compresa tra 101 e 125 mg/dl (plasma venoso).	- attiva l'intervento per stile di vita e educazione alimentare; - ripete la glicemia; - valuta eventuale prescrizione di una curva da carico di 75 gr di Glucosio(OGTT) o HbA1c.	a 1 anno		Standard di cura 2014
		Se non si conferma la diagnosi di diabete (glicemia basale <126 mg/dl e/o glicemia dopo OGTT <200 mg/dl alla 2 ^a ora, HbA1c < 48 mmol/mol (<6.50%).	- attiva l'intervento per stile di vita e educazione alimentare; - programma un follow-up.	a 1 anno		
		Se si configura un quadro di ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), con glicemia = 140-199 mg/dl dopo 2 ore da OGTT, o alterata glicemia a digiuno (IFG), con glicemia basale = 101-125 mg/dl o alterata HbA1c (42-48 mmol/mol).	- attiva l'intervento per stile di vita e educazione alimentare; - attiva il follow-up (tab. 3).	a 1 anno		
		Se la glicemia basale è ≥126 mg/dl.	effettua gli accertamenti previsti per la prima diagnosi (tab. 4).		1	

Tabella 3 ♦ Procedure per il follow-up della persona con disglucemia: ridotta tolleranza agli zuccheri (IGT) o alterata glicemia a digiuno (IFG) o alterata HbA1c.

ATTIVITÀ/ STADIO	CHI	DESCRIZIONE	COME/AZIONE	QUANDO	INDICA- TORI	RIFERIMENTI, EVIDENZE
FOLLOW UP DELLA PERSONA CON DISGLICEMIA: RIDOTTA TOLLERANZA AGLI ZUCCHERI (IGT) O ALTERATA GLICEMIA A DIGIUNO (IFG) O ALTERATA HbA1c	Infermiere	Profilo di rischio Educazione sanitaria	Accerta e registra lo stile di vita (abitudini alimentari, alcool, fumo, attività fisica, attività lavorativa); misura e registra peso, altezza, BMI, PAO, circonferenza vita; calcola e registra il Rischio C-V (ISS e/o ESC Score)	Prima della visita del MMG		
	MMG	Valuta il Rischio Cardio-Cerebro-Vascolare	Indaga e registra la familiarità per malattie cardiovascolari, diabete, dislipidemie, ipertensione, IMA precoce; Indaga sulla presenza di fattori di rischio CV o di arteriopatia periferica; Verifica il quadro lipidico completo (Colesterolo tot., HDL, LDL calcolato, trigliceridi), funzionalità epatica (ALT e GGT), emocromo, creatinemia, K+ es. urine completo; Interviene per correggere i fattori di rischio CV rilevati.	ogni anno		Nei soggetti con IFG e IGT, HbA1c, HbA1c 42-48 mmol/mol (6.0%-6.49%) che ora sono considerati come stati di disglucemia per indicare il loro rischio relativamente elevato (circa il 20%) di sviluppo futuro di diabete, deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, al fine di avviare gli opportuni provvedimenti terapeutici.
		Controlla	Il parametro glicemico alterato	ogni anno		
		Prescrive	Attiva l'intervento per stile di vita e rieducazione alimentare", attività fisica in rapporto alle condizioni generali (se non presente il/la dietista)			(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione B)

- 3) selezione di Programmi di Assistenza Individuale (PAI) nelle persone che, per varie ragioni (età, comorbidità, ridotta autonomia funzionale e/o cognitiva, ridotta aspettanza di vita, etc.), abbiano obiettivi, prospettive e priorità diversi, anche parzialmente, dagli standard del PDTA, e quindi monitorati con indicatori diversi.

Tabella 4 ♦ Procedure nella persona con diabete di nuova diagnosi.

ATTIVITÀ/ STADIO	CHI	DESCRIZIONE	COME/AZIONE	QUANDO	INDICATORI	RIFERIMENTI, EVIDENZE
NUOVA DIAGNOSI	Infermiere	Accerta e registra lo stile di vita (abitudini alimentari, alcool, fumo, attività fisica, attività lavorativa); Misura e registra peso, altezza, BMI, PAO, circonferenza vita; Calcola e registra il Rischio C-V (ISS e/o ESC Score)	- Profilo di rischio; - Educazione sanitaria. NB: negli studi privi di Infermiere viene eseguito dal MMG	Alla prima visita	3 4 5	
	MMG	Effettua la visita generale; prescrive le indagini per il primo inquadramento diagnostico; Prescrive le prime indicazioni sullo stile di vita (dieta, attività fisica, abolizione fumo, etc.); Valuta l'opportunità d'iniziare una terapia farmacologica (metformina, se non presenti controindicazioni) e di inviare il paziente dal dietista.	- HbA _{1c} , Colesterolo totale, HDL, LDL (calcolato), Trigliceridi; Creatinemia, ALT, GGT, glicemia, emocromo; - microalbuminuria; - esame urine completo; - ECG (ed eventuale visita cardiologica a discrezione del MMG); - Fundus oculi.	Alla prima diagnosi e poi in base all'esito degli esami di primo inquadramento	2 8 7 9	Livello della Prova III, Forza della Raccomandazione B
		Invia il paziente al Centro Diabetologico.	Per completare l'inquadramento diagnostico	Con priorità in base al compenso metabolico e all'esito degli esami di primo inquadramento		
	Centro Diabetologico	Inquadramento diagnostico, stadiazione clinica e delle eventuali complicanze; Rilascio certificazione per esenzione diabete; compilazione, se necessario, del piano terapeutico (anche per i presidi); Presa in carico infermieristica, accertamento delle criticità assistenziali, pianificazione educazione terapeutica individuale e di gruppo; Verifica la necessità di invio alla dietista.	A seconda delle condizioni cliniche: - Avvia il Follow-up del diabete tipo 2 non complicato - Appronta, in accordo con il MMG, il piano assistenziale per i diabetici in trattamento insulinico e/o con complicanze e/o con controllo inadeguato.			
	Dietista	Valutazione nutrizionale, rilevazione delle abitudini alimentari personali e familiari; Verifica adesione alle indicazioni dietetiche; Elaborazione e gestione di piani educazionali, individuali e/o di gruppo; Elaborazione di materiale informativo sulla corretta alimentazione.	Indagine alimentare (abitudini alimentari, storia del peso, contesto consumo pasti); Peso, altezza, BMI, circonferenza vita, attività fisica; Programma dietetico individualizzato ed educazione alimentare; Educazione comportamentale (per grandi gruppi).		3	Modificazione dello stile alimentare

È ovviamente previsto che la implementazione del PDTA sia monitorata attraverso la rilevazione di “indicatori”, pertinenti i diversi interventi messi in atto dai diversi protagonisti del processo di cura, e per i quali vengano definiti dei LAP (Livelli Accettabili di Performance) il superamento dei quali sia testimonianza della efficienza del processo.

Per quello che riguarda i MMG, vengono proposti:

Indicatori di Fascia “A”:

- prevalenza del diabete mellito tipo 2 in medicina generale;
- registrazione di emoglobina glicata;
- registrazione di BMI;
- registrazione di abitudine al fumo;
- registrazione di Pressione Arteriosa Omerale;
- registrazione della clearance della creatinina;
- registrazione della microalbuminuria;
- registrazione di colesterolo LDL;
- esame del fondo oculare.

Indicatori di Fascia “B”:

- valutazione dei Polsi Periferici
- registrazione della Sensibilità Pressoria (monofilamento)

Indicatori di Fascia “C”:

- ultimo valore di HbA_{1c} ≤53 mmol/mol (7%);
- media dei valori pressori nell’anno di osservazione ≤140/90 mm Hg;
- ultimo valore di colesterolo LDL nell’anno di osservazione <100 mg/d.

Per quello che riguarda i **Servizi di Diabetologia** vengono invece proposti:

Indicatori Generali:

- n. totale di pazienti in gestione integrata;
- n. pazienti diabetici in gestione integrata/ totale di diabetici di tipo 2;
- % rispetto tempi di attesa per accesso alla struttura specialistica.

Tabella 5 ♦ Procedure per il follow-up diabete tipo 2.

ATTIVITÀ	CHI	COME/AZIONE	DESCRIZIONE	FREQUENZA	INDICATORI	NOTE
FOLLOW UP DIABETE TIPO 2	MMG	Prescrive	HbA _{1c} , glicemia ed eventuali altri esami in base al giudizio clinico e/o di quanto concordato con lo specialista diabetologo.	Alla diagnosi; poi ogni 6 mesi	2 12	La frequenza sarà più ravvicinata quando si imposta o modifica la terapia e verrà decisa in base al quadro clinico e al compenso metabolico.
		Effettua una visita medica generale	Anamnesi per individuare disturbi urinari, visivi, cardiovascolari e neurologici (dysfunzione erettile, crampi muscolari, parestesie, alterazioni cutanee, etc). E.O.: polsi periferici, soffi vascolari, frequenza cardiaca, riflessi tendinei, esame sensibilità tattile, esame cute e piedi.	Alla diagnosi poi ogni anno	10 11 13	La frequenza e/o l'intensità dei controlli andrà modificata in funzione del quadro clinico.
		Prescrive	Esame completo delle urine Microalbuminuria, Clearance Creatinina, Colesterolo totale, HDL, Trigliceridi, ECG (funzionalità epatica se necessario).	Alla diagnosi poi ogni anno	6 7 8 14	La frequenza può aumentare in base al quadro clinico e al compenso metabolico.
		Prescrive	Fundus oculi	Alla diagnosi poi ogni 2 anni	9	La frequenza può aumentare in base al quadro clinico e/o alle indicazioni dell'oculista.
	Infermiere	Richiama il paziente, rileva e registra i dati in cartella; Verifica l'adesione terapeutica; Rileva PAO e, se necessario, anche peso/altezza, circonferenza vita, attività fisica, alcol.	Si accerta che il paziente confermi l'appuntamento; Annota la data del prossimo appuntamento in base alle indicazioni del MMG.	Ad ogni controllo	5	
	Dietista	Rileva e registra la misurazione della Circonferenza vita e il peso corporeo (se non già presenti); Accerta l'adesione alle prescrizioni dietetiche.		In base all'andamento del BMI e del compenso metabolico		

Tabella 6 ♦ Procedure per gli accessi al centro diabetologico.

ATTIVITÀ	CHI	COME/AZIONE	QUANDO	INDICATORI	EVIDENZE
ACCESSI/ALCENTRO DIABETOLOGICO	MMG	Invia il paziente al Centro Diabetologico	Secondo gli intervalli programmati per i diabetici in trattamento insulinico e/o con complicanze in evoluzione e/o con controllo inadeguato		
			In caso di: - Controllo periodico, se previsto dal percorso di cura individuale, concordato col team diabetologico; - Criticità socio-assistenziali che inducono ad una errata o mancata aderenza terapeutica; - Mancato mantenimento degli obiettivi terapeutici concordati, in particolare se presenti: - Compenso precario - Severe e/o ripetute ipoglicemie - Complicanze neurologiche, renali, oculari o macrovascolari in rapida evoluzione - Piede diabetico (comparsa d'ulcerazioni o infezioni) - Gravidanza in diabetica, diabete gestazionale		Livello della Prova III, Forza della Raccomandazione B
	CENTRO DIABETOLOGICO	Effettua la valutazione clinica di 2° livello	In relazione alle esigenze cliniche		
		Può effettuare ulteriori accertamenti specialistici (ecocolor Doppler, esami angiografici, ossimetria percutanea, elettromiografia, retinografia, ecc...); Può attivare ulteriori trattamenti terapeutici; Concorda con il MMG l'eventuale piano clinico-terapeutico-assistenziale personalizzato (nel caso di diabete con complicanze in evoluzione); Gestisce con approccio multidisciplinare, e in base alle risorse organizzative, i pazienti che presentano: - grave instabilità metabolica; - complicanze neurologiche, renali, oculari o macrovascolari in rapida evoluzione; - piede diabetico (comparsa d'ulcerazioni o infezioni); - disfunzione erettile; - gravidanza in diabetica, diabete gestazionale.			

Tabella 7 ♦ Procedure in caso di ricovero in ospedale.

ATTIVITÀ	CHI	COME/AZIONE	QUANDO
RICOVERO IN OSPEDALE	MMG	Valuta l'indicazione al ricovero	In presenza di: - Scompenso metabolico acuto con rischio per la vita del paziente (chetoadidosi, iperglicemia con valori >400 mg); - Complicanze croniche gravi del diabete che necessitano di ricovero per una definizione diagnostica o per trattamento terapeutico intensivo; - Piede diabetico, in caso di gangrena di origine vascolare o di ulcera trofica infetta di origine neuropatica; - Situazioni non correlate al diabete che ne alterano il controllo o che possono complicare il diabete (Infezione acuta, ipertensione, trattamenti farmacologici che possono scompensare il diabete, neoplasie in trattamento chemioterapico o di radioterapia, periodo post-operatorio in diabetico ecc.); - Comparsa di segni di eclampsia o chetonuria in gravida diabetica; - Coma iperglicemico; - Coma ipoglicemico (se dopo il trattamento non si riprende); - Gravi e/o ripetute ipoglicemie.

Indicatori di processo:

- n. soggetti visitati al CAD con almeno una determinazione nell'ultimo anno di:
- HbA_{1c}
- Profilo lipidico
- Microalbuminuria
- Pressione arteriosa
- n. soggetti monitorati per il piede diabetico.

Indicatori di risultato intermedio:

- Indicatori di appropriatezza del trattamento farmacologico;
- Soggetti con età inferiore a 65 anni ed HbA1c <7%;
- Soggetti con età maggiore di 65 anni ed HbA1c <8%;
- Soggetti con C-LDL >130 mg/dl nonostante il trattamento;
- Soggetti non trattati con ipotensivi nonostante valori di PA >140/90.

Indicatori di esito:

- Soggetti con storia di infarto del miocardio;
- Soggetti con storia di amputazione maggiore;
- Soggetti in dialisi da malattia diabetica;
- Soggetti con retinopatia proliferante.

GLI ELEMENTI NECESSARI ALLA IMPLEMENTAZIONE DELLA GESTIONE INTEGRATA

Gli enunciati dei PDTA sulla malattia diabetica, anche nel caso di documenti ben strutturati ed esaustivi come è il caso del PDTA della Regione Veneto, non possono essere tradotti nella pratica in assenza di strumenti pratici che rendano la gestione integrata snella ed efficace e che facciano in modo che la condivisione tra diverse figure del percorso di cura della persona con diabete non rappresenti un ulteriore aggravio di lavoro per le figure coinvolte, ma anzi di esse faciliti i compiti ed i ruoli. Appaiono dunque imprescindibili per la effettiva implementazione di un PDTA sulla malattia diabetica come quello proposto dalla Regione Veneto i seguenti elementi:

- 1) Utilizzo della cartella clinica informatizzata;
- 2) Attivazione di strumenti di comunicazione diretta, online, finalizzati alla integrazione delle cartelle cliniche informatizzate dei MMG/PLS e degli Specialisti Diabetologi;
- 3) Formazione continua dei professionisti sui seguenti temi:
 - malattia diabetica e sue complicanze;
 - obiettivi di cura;
 - strumenti di monitoraggio;
 - processi e indicatori di qualità professionale, organizzativa e percepita, secondo un approccio multidisciplinare integrato;
 - audit clinico e organizzativo;
- 4) Raccolta dati e valutazione periodica della Gestione Integrata, attraverso l'utilizzo di indicatori di struttura, di processo e di esito intermedio e l'avvio di percorsi di self-audit, audit di gruppo e di AFT, audit aziendali.

La convinzione della assoluta necessità di questi elementi ha guidato la implementazione del progetto di Gestione Integrata del Diabete in atto presso la AUSL di Pescara, a partire dal gennaio 2014.

Questa può essere considerata una esperienza pilota dove, per la prima volta in Italia, si è cominciato a garantire un effettivo scambio telematico di referti tra MMG e Specialisti, diversamente da quanto avvenuto fino ad oggi in altri progetti regionali, che vantano la partecipazione di un elevato numero di medici, ma che prevedono solo l'invio da parte dei MMG di una reportistica periodica ai server regionali, senza scambio di dati in tempo reale tra le cartelle cliniche dei diversi attori di percorso

Obiettivi specifici del progetto della AUSL di Pescara erano:

- 1) Valutare la fattibilità di un effettivo scambio telematico dei referti dei pazienti diabetici tra i diversi attori del percorso, che utilizzano cartelle cliniche elettroniche profondamente diverse tra loro (MMG e Diabetologi) o che non hanno in uso cartelle cliniche specifiche (Oculisti, Cardiologi, ecc.);
- 2) Misurare i risultati sia in termini di modifica dei comportamenti degli attori di percorso (miglioramento della registrazione nelle cartelle cliniche degli indicatori dello stato di salute del paziente) sia in termini di miglioramento del

livello di performance per ciascuno degli indicatori di processo (misurazione HbA1c, PAO, BMI, C-LDL, etc.) e di esito intermedio, rappresentati da modificazioni biologiche (es.: raggiungimento e mantenimento dei livelli stabilizzati di HbA1c) o da modificazioni comportamentali che, sicuramente o molto probabilmente, sono associati agli esiti finali;

- 3) Costruire una “esperienza esemplare” (modalità organizzative, operative e di *governance*; strumenti tecnologici adottati, ecc.) in grado di rappresentare un *benchmark* e garantire la riproposizione della esperienza di successo in ambito regionale e nazionale.

Le tappe che hanno consentito il passaggio «*dal progetto al sistema*» sono state:

- 1) L’inserimento della Gestione Integrata del Diabete nel Piano di Formazione Aziendale per i MMG, per la condivisione delle Linee Guida e dei PDTA;
- 2) L’adozione da parte dei MMG “formati” di strumenti informatici in grado di garantire l’interfacciamento tra i gestionali più diffusi tra i MMG e quelli dei Servizi di Diabetologia
- 3) La realizzazione di un’Interfaccia web sviluppata con lo scopo di fornire agli attori di percorso e ai decisori uno strumento rapido e snello di monitoraggio dei modelli organizzativi proposti per la gestione del Diabete e delle altre patologie croniche a più alto impatto sociale (BPCO, Ipertensione, Dislipidemie, ecc.);
- 4) La realizzazione di servizi web predisposti per la ricezione dai laboratori di analisi, pubblici e privati, dei referti, sia sotto forma di file PDF firmati digitalmente, che dei singoli valori degli accertamenti contenuti nei referti;
- 5) L’introduzione della figura dei coordinatori di progetto, che oltre a svolgere il compito di relatori dei corsi di formazione, hanno il compito di coordinamento delle attività, misurazione dell’avanzamento del progetto, analisi dei risultati, definizione e controllo delle azioni correttive necessarie per il raggiungimento degli obiettivi.

Terminata la prima fase di formazione, si è passati alla reale cooperazione applicativa grazie all’acquisizione da parte della AUSL del software QUICK Connect di openNETica in grado di interfacciare, in tempo reale, i software dei MMG (Millevin, FPF, DFD, Profim2000, Medico2000, Phronesis, Perseo, ecc.) e quelli in dotazione ai Servizi di Diabetologia della AUSL di Pescara (MyStar Connect) e del software INTEGRA sviluppato da Meteda che permette la connessione tra QUICK e MyStar Connect.

A partire dal Gennaio 2014, il gruppo dei coordinatori di progetto, con cadenza mensile, ha effettuato una puntuale misurazione dell’avanzamento del progetto provvedendo a definire le azioni correttive necessarie per il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Per evitare di aggiungere carichi di lavoro ai MMG, che partecipano al progetto “volontariamente e gratuitamente” è stato previsto che:

- I Servizi di Diabetologia effettuano l’arruolamento dei paziente al primo accesso al servizio dopo regolare sottoscrizione dell’informativa sulla privacy;
- La attività di invio e ricezione dei referti nella cartella clinica del MMG, per il tramite dell’interfaccia Quick, può essere programmata in modo automatico per consentire al MMG di concentrarsi esclusivamente sulla propria cartella clinica.

Per quanto riguarda gli specialisti diabetologi, nulla cambia in termini di organizzazione del lavoro e di registrazione delle informazioni in cartella clinica MyStar, in quanto l’invio e la ricezione delle informazioni possono essere totalmente automatizzate.

Allo stato attuale, su 196 MMG della AUSL di Pescara, 176 (90%) sono stati “formati” alla implementazione del progetto di Gestione Integrata e partecipano al progetto. Dei 7 medici operanti nei Servizi di Diabetologia della Provincia, 6 (86%) sono stati formati e partecipano al progetto.

In 16 mesi di attività lavorativa (dal 15 Gennaio 2014 al 30 Settembre 2015) 2.780 pazienti, afferenti al Servizio di Diabetologia di Pescara, hanno dato il consenso all’inserimento in “Gestione Integrata”.

Al 30 di Settembre 2015 erano stati scambiati 23.889 referti di pazienti diabetici tra le cartelle cliniche dei MMG (19.160) e dei Diabetologi (4.729), grazie all’interfaccia QUICK Connect di openNETica ed il modulo INTEGRA.

Oltre a fornire una valida piattaforma di interscambio, l'Interfaccia web sviluppata fornisce agli attori di percorso e ai decisori uno strumento rapido e snello di monitoraggio dei modelli organizzativi ed una puntuale valutazione delle performance. La fase successiva del progetto precede infatti la rilevazione di una serie di indicatori di processo e di outcome ed il loro confronto tra pazienti inseriti nel protocollo di Gestione Integrata e pazienti che in essa non venissero inseriti.

Infine, la possibilità di interagire in tempo reale tra MMG e Diabetologi ha consentito il raggiungimento degli ulteriori obiettivi previsti dal progetto:

- 1) Realizzazione di corsi ECM in grado di produrre miglioramenti sugli esiti dell'assistenza;
- 2) Possibilità di applicazione diretta nella pratica quotidiana dei principi delle linee guida enunciati nei corsi ECM;
- 3) Miglioramento della registrazione, nelle cartelle cliniche, degli indicatori dello stato di salute del paziente;
- 4) Realizzazione di un innovativo livello di comunicazione e scambio di informazioni non solo tra MMG e Diabetologi, ma possibile anche con gli altri attori del percorso di cura nonché con i Laboratori di Analisi;
- 5) Applicazione nella pratica quotidiana delle raccomandazioni dei PDTA, grazie a soluzioni informatiche innovative;
- 6) Ampia facilitazione delle sinergie tra gli attori di percorso;
- 7) Abbattimento dell'immotivata duplicazione della prescrizione di accertamenti;
- 8) Implementazione di un uso appropriato ed oculato delle risorse.

Sulla base di quanto osservato finora, ancorché in attesa che il monitoraggio nel tempo degli indicatori confermi la efficacia e la efficienza delle scelte fatte, riteniamo che l'esperienza pilota intrapresa nella AUSL Pescara possa essere "esportata" in altre realtà regionali come strumento di grande facilitazione del processo di integrazione della cura che, relativamente alla persona con diabete, deve favorire un miglioramento della cura che solo attraverso la razionalizzazione delle risorse potrà essere conseguito.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus. World Health Organization 2011.
2. ADA Standards of Medical Care in diabetes 2014. Diabetes Care, January 2014, vol. 37, no. Supplement 1 S14-S80.
3. AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel: Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, 2012. Accessibile al: www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni.html.
4. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34: 2159-2219. Accessibile al: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf>.
5. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. EndocrPract 2011; 17 (Suppl 2): 1-53.
6. International Diabetes Federation 2012. Clinical guidelines task force. global guideline for type2 diabetes www.idf.org/global-guideline-type-2-Diabetes-2012.
7. Ministero della Salute. Piano Sanitario Nazionale 2011-2013.
8. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 623-626.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) - CG 87. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/cg87/evidence.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/CG96.
11. Piano Nazionale Diabete, pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell'accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, 11 febbraio 2013.
12. Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo, Aggiornamento 2012 - Sintesi. Il Pensiero Scientifico Editore, ROMA 2012. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/igea/ (visitato il 31/10/2013).

13. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 600/2007.
14. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 3485 del 17 novembre 2009: “Approvazione Progetto Obiettivo Prevenzione, Diagnosi e Cura del Diabete Mellito”, pubblicato sul BUR n. 102 del 15/12/2009.
15. Regione del Veneto. Legge Regionale n. 24 dell’11 novembre 2011.
16. Regione del Veneto. Legge Regionale n. 23 del 29 giugno 2012. BUR n. 53/2012. Norme in materia di programmazione e approvazione del piano socio sanitario regionale 2012-2016.
17. Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on Diabetes, “pre-diabete”s, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on Diabetes, “pre-diabete”s, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087.
18. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014. SID AMD, www.standarditaliani.it.
19. Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell’adulto. Documento d’indirizzo. Progetto ICEA. www.epicentro.iss.it/igea/pdf/Igea_doc-indirizzo.pdf.
20. Requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell’adulto: documento di indirizzo. www.epicentro.iss.it/igea/pdf/Igea_doc-indirizzo.pdf.

La persona con diabete in ospedale

Laura Sciacca

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

INTRODUZIONE

La persona con diabete nel corso della sua vita può necessitare di ricoveri ospedalieri sia per complicanze acute o croniche della malattia sia per patologie o interventi chirurgici non correlati al diabete. In Italia nel 2014, secondo il recente rapporto ARNO, il 20% dei diabetici ha effettuato almeno un ricovero ordinario oppure un Day Hospital rispetto al 13% della popolazione non diabetica (1). I pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, comparabili per età e sesso, hanno un rischio aumentato di ricovero ospedaliero per tutte le cause. Infatti il tasso di ricovero ordinario nei diabetici è di 343 contro 212 per mille persone nei non diabetici, con un numero medio/annuo di ricoveri nei diabetici di 1.7 rispetto a 1.5 nei non diabetici. Infine, la degenza media è superiore nei diabetici di quasi un giorno, con una spesa media/anno del 66% in più nei diabetici rispetto ai non diabetici (1).

Le principali cause di ricovero ospedaliero sono rappresentate da malattie cardiovascolari e fra queste al primo posto c'è lo scompenso cardiaco, che rappresenta circa l'8% delle cause di ricovero, seguito con il 6% dall'insufficienza respiratoria. Nel complesso, le malattie cardiovascolari assommano a quasi il 25% delle cause di ricovero. Il diabete di per sé è causa di ricovero nel 3% circa dei casi. Per altre patologie i tassi di ricovero sono 2-3 volte più alti nei diabetici che nei non diabetici con conseguente aumento di spesa (1). Inoltre, in generale se si considerano le principali cause di ricovero ordinario la percentuale di maschi ricoverati è maggiore di quella delle donne.

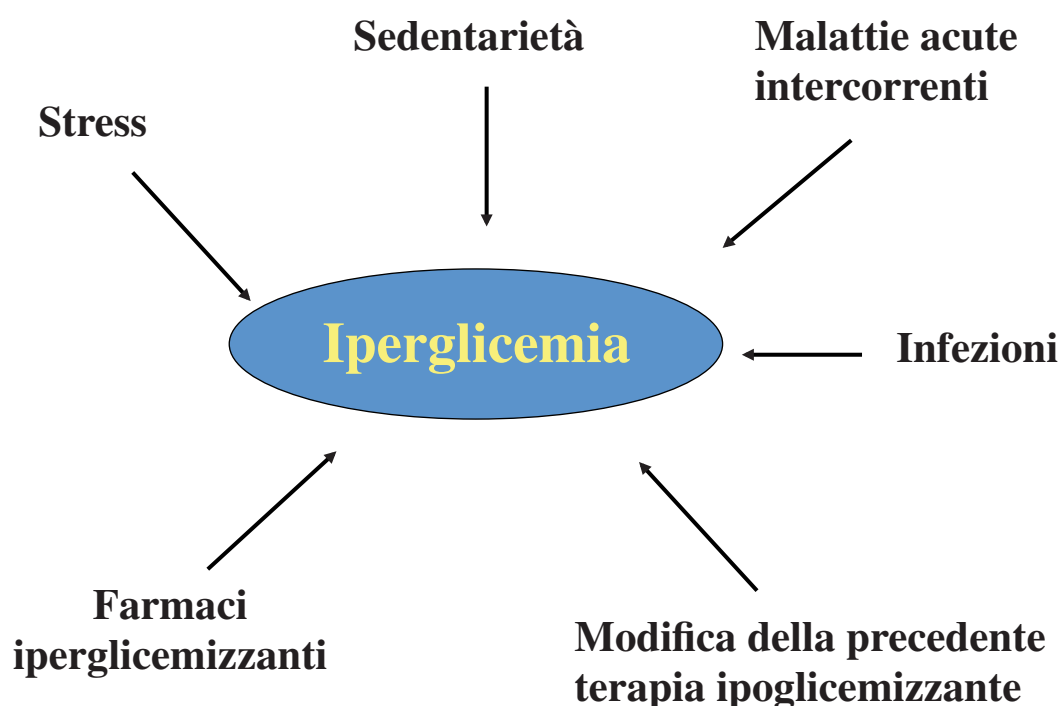
In una casistica toscana di pazienti di età avanzata è stato riportato che la presenza di diabete aumenta il rischio di morte per ictus ischemico e tale rischio è maggiore nelle donne (2).

Le cause più frequenti di ricovero ospedaliero per complicanze croniche del diabete sono rappresentate da retinopatia diabetica, insufficienza renale e amputazioni degli arti inferiori.

D'altra parte bisogna anche considerare che il diabete è presente nel 20-25% dei ricoverati per altra patologia e che il compenso glicometabolico ha un notevole impatto sulla gestione e durata del ricovero e conseguentemente sui costi a carico del SSN.

Quindi la persona con diabete può essere ricoverata in un reparto di Endocrinologia/Diabetologia per patologie inerenti il diabete o le sue complicanze oppure in altri reparti per altre patologie.

In ogni caso il medico di un reparto che ha in degenza un paziente diabetico deve tenere sempre presente alcuni aspetti tipici della malattia diabetica e fornire un programma individualizzato di gestione e di cura in grado di affrontare tutti i problemi e le possibili complicanze relative al diabete che possono insorgere durante la degenza. È noto che in un paziente diabetico interventi chirurgici maggiori, malattie acute intercorrenti ed infezioni possono contribuire a peggiorare il controllo glicemico attraverso vari meccanismi, quali la riduzione dell'attività fisica, l'aumento del fabbisogno insulinico, l'incremento della produzione epatica di glucosio e la ridotta utilizzazione periferica del glucosio (Figura 1). Tuttavia, bisogna anche considerare che alcune condizioni possono anche impedire una normale alimentazione,

Figura 1 ♦ Fattori che possono contribuire all'iperglicemia in una persona ricoverata

favorendo, per contro, lo sviluppo di un evento ipoglicemico. Per tutti questi motivi un paziente diabetico qualunque sia la causa di ricovero deve essere strettamente monitorato per ottenere/mantenere un buon compenso glicometabolico. Inoltre, sebbene il ricovero non rappresenti un buon momento per fare educazione terapeutica, può tuttavia rappresentare una situazione ideale per rinforzare alcuni concetti quali quelli sulle modalità di somministrazione dell'insulina e sui principi dell'autocontrollo (3).

Analogamente, se emerge un insufficiente controllo pregresso delle complicanze croniche, il ricovero può essere un'opportunità per lo screening e la stadiazione di tali complicanze, o quantomeno per la loro pianificazione.

PAZIENTE RICOVERATO CON DIABETE NOTO

È necessario che sin dal primo momento del ricovero vengano considerate alcune specifiche problematiche riguardanti la patologia diabetica, che vanno sempre tenute presenti non solo nella raccolta delle principali informazioni anamnestiche (classificazione del tipo di diabete, eventuale presenza di complicanze croniche) e nell'esecuzione dell'esame obiettivo, ma anche nella prescrizione di una adeguata terapia farmacologica, nell'impostazione di un monitoraggio glicemico e nella programmazione di obiettivi glicemici individualizzati (3, 4).

Oltre alla determinazione degli esami ematochimici di routine (quali emocromo, creatinina, elettroliti, funzionalità epatica, profilo lipidico), deve essere sempre valutato il grado di compenso glicemico. Pertanto è opportuna la valutazione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), specie se quest'ultima non è stata misurata nei 3 mesi precedenti (Tabella 1).

In tutti i pazienti diabetici ricoverati deve essere impostato un monitoraggio giornaliero della glicemia capillare ed i risultati devono essere riportati in modo chiaro in cartella e/o in apposito foglio per renderli così facilmente accessibili a tutto il personale sanitario (3, 4). La frequenza giornaliera dei controlli della glicemia capillare sarà stabilita sulla base delle condizioni cliniche generali del paziente, del tipo di trattamento ipoglicemizzante e del tipo di alimentazione (per os, enterale, parenterale). In generale, per i pazienti in situazioni critiche che non si alimentano per os e/o per i

Tabella 1 ♦ Checklist per la gestione della persona con diabete in ospedale

Classificazione del tipo di diabete (tipo 1, tipo 2, altri tipi)
Terapia ipoglicemizzante praticata a domicilio
Stato delle principali complicanze croniche micro e macro-vascolari
Fattori di rischio cardiovascolari concomitanti
Valori recenti di HbA1c
Uso del glucometro a domicilio ed eventuale diario delle glicemie
Capacità di gestione dell'iperglicemia
Frequenza e capacità di gestione dell'ipoglicemia
Terapia nutrizionale praticata a domicilio e da praticare durante il ricovero
Continuare la terapia ipoglicemizzante domiciliare o passare a (o rinforzare la) terapia insulinica?
Necessità di educazione terapeutica (o di rinforzarla)?
Afferenza o meno presso un servizio di diabetologia

pazienti in corso d'infusione insulinica, dovrà essere programmato un monitoraggio glicemico più stretto che preveda la determinazione della glicemia capillare ogni 2-4 ore (3, 4). Per i pazienti non critici, che assumono pasti regolari e che non necessitano di terapia insulinica infusione, il monitoraggio della glicemia giornaliera può generalmente essere eseguito in fase pre-prandiale (prima di colazione, pranzo e cena) ed intorno alle ore 23:00 (3, 4).

Nel caso in cui i pazienti diabetici siano ricoverati per altre patologie, sebbene la gestione possa essere condotta da ogni medico di reparto (non diabetologo), è stato chiaramente dimostrato da diversi studi clinici che il coinvolgimento dello specialista diabetologo o del team diabetologico è molto importante perché permette, tra l'altro, di ridurre i tempi medi di degenza, di migliorare il controllo glicemico a breve termine, l'esito finale della degenza ed evitare la riammissione, con conseguenti importanti vantaggi anche sui costi sanitari complessivi. A tal fine è quindi importante richiedere una consulenza diabetologica e, se possibile, anche una consulenza dietologica e infermieristica. La consulenza diabetologica per pazienti allettati viene svolta al letto del malato, mentre per i soggetti che possono recarsi presso l'U.O. di Diabetologia, si effettua la valutazione negli spazi ambulatoriali, con la presenza delle varie figure del team diabetologico. La consulenza infermieristica ha l'obiettivo principale di rendere autosufficienti le persone con diabete nella gestione dell'autocontrollo glicemico domiciliare e della eventuale terapia insulinica pre-dimissione, attraverso una terapia educativa strutturata e dedicata al paziente e/o ai familiari, da parte di infermieri esperti. I dietisti possono essere interpellati sia per la preparazione di un programma nutrizionale ospedaliero, sia per migliorare l'educazione ad una corretta alimentazione, con consegna di schemi personalizzati al momento della dimissione.

PAZIENTE RICOVERATO CON DIABETE NON NOTO

È stato dimostrato che la presenza di diabete (noto o di nuova diagnosi) aumenta il rischio di infezioni e di complicanze, peggiora la prognosi, prolunga la degenza media e determina un incremento significativo dei costi assistenziali. Tale rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro (5-7). Secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014 (3), i pazienti nei quali si riscontrano valori glicemici superiori alla norma durante la degenza ospedaliera possono essere suddivisi in almeno tre diverse categorie:

- diabete mellito noto preesistente al ricovero;
- diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione;
- iperglicemia correlata alla degenza o iperglicemia da stress: si tratta di persone non note come diabetiche, con un'iperglicemia comparsa per la prima volta durante il ricovero e che regredisce alla dimissione.

La distinzione fra queste forme non è sempre immediata ed è di grande utilità a questo scopo la misurazione dell'HbA1c

(8). Il Position Statement dell'ADA 2016 sulla cura del diabete in ospedale (4) suggerisce un valore soglia di HbA_{1c} di 6.5% per differenziare l'iperglicemia da stress dall'iperglicemia associata a diabete (non noto o non diagnosticato).

Infine, sebbene il ricovero non sia il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica, può tuttavia rappresentare un'opportunità per un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di somministrazione dell'insulina, la prevenzione e il trattamento dell'ipoglicemia e i principi dell'autocontrollo glicemico (3).

L'intervento educativo durante la degenza di pazienti diabetici in reparti non diabetologici deve essere semplice e ben strutturato in modo tale da garantire la dimissione in sicurezza. È fondamentale, infine, che sia il paziente di nuova diagnosi come anche il diabetico già noto che ha modificato la terapia, debbano essere presi in carico rapidamente dal servizio di diabetologia per l'ottimizzazione della terapia e del controllo glicometabolico, per la valutazione delle complicanze croniche e per la verifica ed il rinforzo educazionale.

OBIETTIVI GLICEMICI PER IL PAZIENTE DIABETICO RICOVERATO

Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito del 2014 (3) e il Position Statement dell'ADA del 2016 (4) raccomandano una differenziazione degli obiettivi glicemici, durante ricovero ospedaliero, in funzione delle diverse situazioni cliniche:

- *pazienti in situazione critica*: valori glicemici 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia. In particolare, l'ADA raccomanda di iniziare la terapia insulinica in caso di iperglicemia persistente, a partire da una soglia di 180 mg/dl. Obiettivi più stringenti possono essere appropriati per pazienti selezionati, purché ottenuti in assenza di ipoglicemie. I pazienti critici necessitano di un protocollo di insulina per via endovenosa che ha dimostrato efficacia e sicurezza senza aumentare il rischio di ipoglicemia grave (4);
- *pazienti in situazione non critica*: valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg/dl, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Target più stringenti possono essere perseguiti in soggetti clinicamente stabili e con precedente controllo glicemico ottimale. Target meno stringenti possono essere accettati in presenza di gravi comorbidità.

È importante anche utilizzare un protocollo di gestione dell'ipoglicemia. Tutti gli episodi ipoglicemici devono essere registrati in cartella clinica. In pazienti ospedalizzati l'ipoglicemia si definisce per valori <70 mg/dl (4), mentre si parla di ipoglicemia grave per valori <40 mg/dl (4).

GESTIONE DELLA TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE

Per mantenere un buon controllo glicemico nella maggior parte dei casi dei pazienti ospedalizzati è necessario praticare terapia insulinica con uno schema basal-bolus. Spesso è conveniente passare a terapia insulinica (o rinforzarla) pazienti che a domicilio praticavano ipoglicemizzanti orali. Diverse possono essere le motivazioni per questa scelta: la stessa causa del ricovero può peggiorare il controllo metabolico o controindicare i farmaci antidiabetici orali; lo stress del ricovero e l'inattività fisica; la programmazione all'eventuale imminente intervento chirurgico; non ultimo, la maggiore facilità di gestire il monitoraggio glicemico in ambiente protetto, che consente un più rapido raggiungimento e uno stabile mantenimento dei target glicemici.

La somministrazione di insulina per via sottocutanea si può iniziare per la maggior parte dei pazienti in maniera prudente, considerando una dose di 0.3 UI/Kg/die. Molti pazienti richiedono più di 0.4 UI/Kg/die e nei pazienti a più rischio di iperglicemia potrebbe essere appropriato iniziare con una dose di 0.5-0.6 UI/kg/die. La dose totale di insulina calcolata (fabbisogno insulinico giornaliero) si suddivide per il 40-50% come insulina basale e per il restante 60-50% come insulina prandiale, che può essere a sua volta suddivisa nei tre pasti principali ad esempio con lo schema 20-40-40% rispettivamente a colazione, pranzo e cena. La posologia dell'insulina va successivamente modificata sulla base del monitoraggio glicemico. Nei pazienti critici e/o che non si alimentano, nel periodo perioperatorio, nelle situazioni di grave instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere praticata per infusione endovenosa continua, secondo algoritmi validati e basati su controlli frequenti della glicemia capillare (3). L'insulina che si utilizza per via e.v. è solitamente l'insulina

umana regolare, ma si possono utilizzare anche gli analoghi dell'insulina ad azione rapida, ricordando che l'insulina glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer (3).

In alcune circostanze per i pazienti ben controllati con il solo trattamento ipoglicemizzante orale e a seconda del motivo del ricovero, si può mantenere la stessa terapia tenendo conto delle caratteristiche dei vari farmaci ipoglicemizzanti e delle loro controindicazioni (3, 4). Per i pazienti diabetici in sola terapia dietetica bisogna monitorare la glicemia ed intervenire farmacologicamente se compare iperglicemia. Bisogna inoltre considerare l'eventuale rischio di iperglicemia in caso in cui il paziente debba essere sottoposto a procedure stressanti o a farmaci iperglicemizzanti (esempio terapia steroidea).

GESTIONE DELLA TERAPIA IN CASO DI PROCEDURE DIAGNOSTICHE

La preparazione degli esami diagnostici per i pazienti diabetici non differisce da quella che si pratica per i pazienti non diabetici se si esclude la maggior attenzione per la terapia ipoglicemizzante. È preferibile organizzare l'esecuzione delle procedure diagnostiche al mattino presto per interferire il meno possibile con la terapia ipoglicemizzante. I principali aspetti da tenere in considerazione sono: l'età, l'eventuale terapia anticoagulante, la necessità di digiuno, la presenza di complicanze croniche, il controllo metabolico. La preparazione necessaria alla corretta esecuzione dell'esame modifica la normale routine quotidiana soprattutto per quanto riguarda l'alimentazione e questo può interferire con la gestione del diabete (9). Il digiuno è una condizione critica nel paziente diabetico che non sempre si accompagna alla riduzione della glicemia. In caso di digiuno assoluto occorre mantenere un accesso venoso e somministrare una quota di carboidrati per prevenire i fenomeni catabolici (soluzioni glucosate al 5% con aggiunta di insulina umana regolare con un rapporto insulina/glucosio di 0.3 UI/grammo di glucosio). Eventuali aumenti della glicemia (superiore a 180 mg/dl) possono essere corretti con quote extra di insulina secondo algoritmi prestabiliti. Nei pazienti diabetici insulino trattati bisogna prestare particolare attenzione ai tempi per evitare che alle ore di digiuno della notte si sommino i tempi di attesa per l'esecuzione della procedura, per il ritorno al luogo di degenza ed eventuali altre ore di digiuno in attesa del primo pasto distribuito in reparto. A questo proposito è opportuno che nel reparto dove vengono eseguiti gli esami i pazienti diabetici abbiano la precedenza.

È importante ricordare che alcuni ipoglicemizzanti orali (sulfoniluree e glinidi) possono dare ipoglicemia anche a distanza dall'ultima somministrazione. È pertanto necessario monitorare la glicemia prima, durante e dopo la procedura. In caso di esami che richiedono una lunga preparazione con una dieta priva di scorie sarà probabilmente necessario ridurre la somministrazione di insulina (ridurre sia l'analogo dell'insulina ad azione rapida somministrato ai pasti, sia l'analogo dell'insulina ad azione prolungata somministrato la sera precedente) e mantenere un frequente controllo della glicemia (prima dei pasti e 2 ore dopo i pasti).

In caso di esame contrastografico è buona norma mantenere prima, durante e dopo l'esame uno schema di idratazione per ridurre al minimo il danno renale. L'idratazione non è controindicata nel diabetico, ma tuttavia occorre prestare attenzione alla possibilità di sovraccarico idrico in pazienti che potrebbero essere portatori di una cardiopatia silente (e in terapia con tiazolodinedionici) o di insufficienza renale lieve trattati con meformina. In caso di terapia con metformina è opportuno interrompere la somministrazione 48 ore prima o al momento dell'esame se la procedura non è procrastinabile, riprendendo la somministrazione non prima di 48 ore dopo l'esame e solo dopo aver controllato che la funzione renale sia normale (3).

GESTIONE DELLA TERAPIA IN SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

Quando si inizia una terapia insulinica sottocutanea nei pazienti ospedalizzati con iperglicemia è importante valutare anche il filtrato glomerulare (GFR). Pazienti anziani possono avere una riduzione importante nonostante un aumento solo lieve della creatinina. Nel caso di pazienti con filtrato glomerulare <45 ml/min è consigliabile iniziare con una dose 0.25-0.3 UI/Kg/die, suddividendo la dose totale calcolata in circa 50% come insulina basale e circa 50% come analogo dell'insulina ad azione rapida suddiviso ai tre pasti principali. Nel caso di pazienti con insufficienza renale avanzata, vi è da una parte un aumentato rischio di iperglicemia secondario all'insulino-resistenza indotta

dall'uremia, dall'altro un rischio elevato di ipoglicemia legato alla riduzione della clearance dell'insulina e della gluconeogenesi renale. Il giorno precedente la seduta dialitica molti pazienti, insulino resistenti a causa dell'uremia, spesso richiedono una dose maggiore di insulina. La clearance dell'insulina (sia endogena, ma soprattutto esogena) si riduce quando il filtrato glomerulare è <20 ml/min. L'emodialisi migliora la resistenza all'insulina per cui nelle 24 ore successive alla seduta dialitica potrebbe essere necessario ridurre l'insulina basale, mentre non varia il fabbisogno insulinico dei pasti (10).

La terapia con glucocorticoidi influenza negativamente il controllo glicemico nei pazienti con diabete e può determinare la comparsa di iperglicemia nel 20-50% dei pazienti senza storia di diabete (11). L'iperglicemia indotta dalla terapia steroidea è prevalentemente postprandiale, con modifiche minori della glicemia a digiuno. Nei pazienti in buon controllo glicemico, quindi, la glicemia a digiuno potrebbe risultare nella norma, mentre si può avere il riscontro di valori elevati della glicemia (300-400 mg/dl) nell'arco della giornata per poi ritornare nuovamente normale il mattino successivo. Le variabili che possono complicare la gestione dell'iperglicemia indotta dalla terapia con glucocorticoidi comprendono la durata d'azione, la dose, la via e la frequenza di somministrazione dello steroide (12). Una brusca interruzione della terapia cortisonica mette a rischio di ipoglicemia il paziente in trattamento insulinico. Nei pazienti con iperglicemia persistente da glucocorticoidi il farmaco di scelta è l'insulina. La dose e lo schema con cui iniziare la terapia insulinica dipendono, oltre che dal tipo e dalla dose dello steroide, anche dalla gravità dell'iperglicemia. Se viene somministrato uno steroide a lunga durata d'azione o per via intra-articolare è preferibile ricorrere ad un analogo dell'insulina ad azione prolungata (1 iniezione di glargine o di degludec, 1-2 iniezioni di detemir). Nei pazienti che sviluppano livelli marcatamente elevati di glicemia (o persistentemente superiori a 180 mg/dl) o se sono previste 2-3 somministrazioni/die di steroide è raccomandabile iniziare da subito uno schema insulinico basal-bolus (esempio 0.3 UI/Kg di insulina basale + 0.1 UI/Kg per ogni pasto) (11). Se il paziente è già in terapia insulinica si può continuare con la stessa dose e utilizzare boli correttivi secondo necessità.

DIMISSIONE

La dimissione segna il passaggio di responsabilità da una situazione nella quale il personale ospedaliero gestisce il diabete ad una situazione di auto-gestione. Richiede il coordinamento tra diverse figure professionali e non (medici di reparto, infermieri, dietisti, medico di medicina generale, assistente sociale, parenti del paziente). Una corretta dimissione deve essere pianificata fin dall'inizio del ricovero raccogliendo precocemente informazioni su capacità cognitive, livello culturale, acuità visiva, abilità manuali e contesto socioeconomico e familiare. Poiché bisogna assicurare una continuità assistenziale, la dimissione di un paziente diabetico deve essere spesso una "dimissione protetta". Un paziente diabetico relativamente giovane, senza particolari complicanze e in terapia con dieta e ipoglicemizzanti orali può tranquillamente essere inviato alle cure del medico di medicina generale che valuterà quando inviarlo poi al servizio di diabetologia. Invece il diabetico con complicanze plurime che spesso è anziano, ha necessità di una "dimissione protetta" con continuità assistenziale "ospedale-territorio" (13). Difficoltà burocratiche, problemi organizzativi, lunghi tempi di attesa possono provocare una soluzione di continuo fra cure ospedaliere e domiciliari con conseguente rischio di peggioramento metabolico, di rientro precoce in ospedale o di ricorso improprio alle prestazioni del pronto soccorso. È necessario pertanto realizzare un collegamento tra l'azienda ospedaliera e le strutture e le risorse presenti sul territorio. In questo contesto un ruolo centrale per la gestione del paziente riveste la comunicazione tra il medico specialista del reparto e il medico di medicina generale.

Al momento della dimissione è importante controllare che il paziente sia in possesso di quello che è stato definito un vero e proprio "kit di sopravvivenza":

- Esenzione ticket per la malattia diabetica nel caso di neodiagnosi;
- Piano terapeutico per i presidi;
- Materiale educativo (depliant, fogli illustrativi, prospetto di dieta, ecc.);
- Farmaci per la dimissione;
- Data eventuale per il successivo controllo diabetologico in un servizio di diabetologia;
- Indicazioni per un contatto telefonico.

BIBLIOGRAFIA

1. CINECA-SID. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Bologna: Centauro Srl - Edizioni scientifiche, Volume XXIII - Collana Rapporti Arno, 2015 <https://osservatorioarno.cineca.org/>.
2. Policardo L, Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Franconi F, Francesconi P, Del Prato S, Mannucci E. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004-2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 280-286.
3. Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD SID 2014. <http://www.standarditaliani.it>
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016; 39: S99-S104.
5. Capes SE, et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-778.
6. Capes SE, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-2432.
7. Umpierrez GE, et al. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *JCEM* 2002; 87: 978.
8. Greci LS, et al. Utility of HbA_{1c} levels for Diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 1064-1068.
9. Joint British Diabetes societies for Inpatient Care Group. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: improving standards. Report of a joint working party NHS Diabetes 2011. Available from www.diabetologistsabcd.org.uk/JBDS_IP_Surgery_Adults_Full.pdf.
10. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 114-120.
11. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (1): 16-38.
12. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Minambres I, Gomez-Huelgas R. J Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J of Diabetes* 2014; 6: 9-20.
13. Wheeler K, et al. Inpatient to outpatient transfer of care in urban patients with diabetes. *Arch. Intern Med* 2004; 164: 447-453.

Accesso all'innovazione terapeutica

Silvia Miriam Cammarata, Michele Marangi, Giacomo Capone, Mario Melazzini, Luca Pani

Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

L'allungamento dell'età media della popolazione, se da un lato costituisce un fenomeno virtuoso, espressione del generale miglioramento della qualità delle cure e - forse - della qualità della vita, inevitabilmente si accompagna ad un aggravio dei costi, sociali e sanitari, determinati da un maggiore impatto delle patologie croniche. L'esempio del diabete in questo ambito è emblematico: i dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2015 (1) indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% degli uomini e 5,6% delle donne), pari a oltre 3 milioni di persone, con un *trend* pericolosamente in aumento negli ultimi anni, in parte legato proprio all'invecchiamento della popolazione. Se fino ad oggi la maggior parte dei costi della malattia diabetica era determinata dalla gestione delle sue complicanze, con una proporzione relativamente minore attribuibile alla spesa per i farmaci, alcuni dati dimostrano che questa situazione potrebbe cambiare in futuro, e in maniera preoccupante. Un recente studio americano condotto su due ampi database amministrativi (2) ha, ad esempio, mostrato che l'impatto percentuale del costo dei farmaci sull'eccesso di spesa annuale per un paziente diabetico rispetto al non diabetico è notevolmente aumentato negli ultimi 25 anni (dal 27% al 41%, adesso al primo posto come voce di spesa). Di conseguenza, qualora le nuove terapie non dimostrassero efficacia nel ridurre le complicanze cliniche maggiori della malattia (quindi la parte preponderante dei costi sino ad oggi sostenuti), non ci sarebbero più risorse negli anni a venire per curare il numero sempre più ampio di pazienti.

Diverse sono le criticità da affrontare per garantire l'assistenza alle persone affette da questa patologia in un contesto di sostenibilità economica. In tale ottica riveste un ruolo chiave il perseguimento dell'appropriatezza prescrittiva, principio che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha sempre sostenuto e che è di grande attualità in ambito diabetologico, dato che sono disponibili numerosi principi attivi che consentono un'accurata personalizzazione della terapia in base alle caratteristiche cliniche del paziente.

Attribuire il giusto valore ai farmaci di cui si deve ancora autorizzare l'utilizzo è il problema principale di tutte le Agenzie Regolatorie. Negli ultimi quindici anni sono arrivati sul mercato decine di nuovi principi attivi anti-diabetici e analoghi dell'insulina, il cui costo è almeno 6-7 volte superiore ai farmaci tradizionali; altrettanti sono attesi nei prossimi anni. In larga parte si tratta di farmaci di efficacia ipoglicemizzante sovrapponibile alle terapie già consolidate, ma più sicuri e di più facile utilizzo; ad esempio per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie; nessuno di questi ha tuttavia dimostrato, al momento, di incidere sulla storia naturale della malattia e di apportare benefici su *outcomes* maggiori di lungo termine (mortalità, incidenza di complicanze cardiovascolari ecc.). In attesa di questi dati, e dovendo fare i conti con i costi attuali, è fondamentale per l'AIFA cercare di individuare *a priori* i sottogruppi di pazienti nei quali il beneficio di un principio attivo può essere maggiore.

Garantire l'appropriatezza non vuol dire soltanto risparmiare sulla spesa farmaceutica per potersi definire "virtuosi"; significa anche liberare risorse per le innovazioni farmacologiche che, in un contesto più ampio, possano integrare tutti i costi globali affrontati per la salute, e riservare parte di esse a chi - anziano e fragile - ne ha più bisogno. La sfida per minimizzare l'inappropriatezza non è, dunque, semplicemente importante ma addirittura vitale.

I DATI OSMED SULL'USO DEI FARMACI ANTIDIABETICI

L'analisi dei profili prescrittivi ricavabile dai Rapporti nazionali sull'Uso dei Farmaci (OsMed) (3) riguardo l'assistenza specialistica del diabete mellito evidenzia negli ultimi anni un'intensificazione dei trattamenti, un aumento della spesa (Tab. 1), e un minimo miglioramento dell'appropriatezza.

Il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e dell'aderenza al trattamento rappresentano una delle principali attività delle Agenzie Regolatorie in generale e di AIFA.

Una prescrizione farmacologica è appropriata qualora effettuata nell'ambito delle indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento) e, una valutazione, analisi e monitoraggio sul consumo di medicinali non può prescindere da una contestuale analisi del profilo prescrittivo e di appropriatezza del medicinale in questione.

AIFA, nel contesto delle analisi del database Osmed ha avviato insieme a Clicon alcune analisi, identificando alcuni indicatori idonei a valutare l'appropriatezza prescrittiva e funzionali alla riduzione del costo di gestione del paziente.

In particolare, lo studio pubblicato sul Rapporto Osmed 2014 è stato avviato considerando 3 indicatori: la percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento; la percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori e la percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori.

Per l'analisi sono stati considerati gli ipoglicemizzanti: codice ATC A10B, tra i quali metformina (codice ATC: A10BA02); sulfonamidi, derivati dell'urea (codice ATC: A10BB); associazioni di antidiabetici orali (codice ATC: A10BD); inibitori dell'alfa-glucosidasi (codice ATC: A10BF); tiazolidinedioni (codice ATC A10BG); inibitori della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV inibitori codice ATC: A10BH); altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline (codice ATC: A10BX).

Nelle analisi sono stati considerati "assistibili" quei pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi e/o procedure: malattia antiipertensiva; coronaropatia; insufficienza cardiaca; malattia cerebrovascolare; malattia vascolare periferica; angioplastica coronarica percutanea (PTCA); insufficienza renale cronica.

La tabella 2 mostra nel 2014 un aumento di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per il diabete. Il numero totale di assistibili è risultato pari a 858.924. La prevalenza del trattamento con farmaci per il diabete è risultata pari al 5,2% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (4,6% al Nord, 5,4% al Centro e 6,8% al Sud).

La prevalenza del trattamento con farmaci antidiabetici è risultata in aumento in funzione dell'età (0,4% nella fascia

Tabella 1 ♦ Prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2014.

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Δ % 14-13	% spesa privata
Insuline ed analoghi	7,01	-1,4	14,8	0,4	2,6
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	1,91	-0,4	3,4	4,1	2,4
Altri ipoglicemizzanti orali	1,86	-6,4	17,5	-6,6	5,9
Metformina	1,34	2,6	20,3	2,8	17,3
Pioglitazone da solo o in associazione	0,71	-8,8	2,2	4,8	2,4
Repaglinide	0,52	-2,9	3,9	-3,0	5,7
Antidiabetici	13,36	-2,1	62,1	-0,8	4,9
insulina lispro	1,96	0,0	4,0	0,1	1,3
insulina glargine	1,93	-2,2	4,0	4,3	1,4
insulina aspart	1,84	-1,1	3,7	-0,9	4,3
metformina	1,34	2,6	20,3	2,8	17,3
liraglutide	0,63	-14,7	0,6	-11,3	3,7
insulina glulisina	0,61	4,9	1,3	5,0	1,9
metformina e sitagliptina	0,60	-7,0	1,1	-3,1	1,8
insulina detemir	0,52	-6,2	1,1	1,0	4,5
repaglinide	0,52	-2,9	3,9	-3,0	5,7
sitagliptina	0,51	-11,9	0,9	-7,8	2,7

Tabella 2 ♦ Distribuzione dei pazienti in trattamento antidiabetico per caratteristiche demografiche.

	2014			2013			2012		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
TOTALE	858.924	5,2	3,0	834.069	5,1	3,4	806.787	5,0	/
Area geografica									
Nord	457.308	4,6	2,1	447.784	4,6	3,3	433.391	4,4	/
Centro	191.170	5,4	3,7	184.335	5,3	2,2	180.406	5,2	/
Sud	210.446	6,8	4,2	201.950	6,6	4,6	192.990	6,4	/
Genere									
Maschio	451.849	5,6	3,4	437.146	5,5	3,8	421.297	5,3	/
Femmina	407.075	4,8	2,6	396.923	4,7	3,0	385.490	4,6	/
Classi di età									
≤45	30.647	0,4	-2,1	31.303	0,5	0,6	31.121	0,4	/
46-65	263.256	4,8	-1,6	267.473	4,9	0,0	267.435	4,9	/
66-75	278.087	13,4	2,0	272.591	13,4	3,7	262.881	12,9	/
>75	286.934	14,7	9,2	262.702	13,7	7,1	245.350	12,9	/
Età media	69.4 ± 12.1			68.9 ± 12.1			68.6 ± 12.0		

N=trattati con farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline di età ≥ 18 anni.

*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2014.

di età inferiore o uguale a 45 anni, 4,8% nella fascia di età 46-65 anni, 13,4% nella fascia di età 66-75 anni e 14,7% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+3,0% nel 2014 rispetto al 2013 e +3,4% nel 2013 rispetto al 2012).

Per quanto concerne il primo indicatore considerato nello studio, il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con i farmaci ipoglicemizzanti in studio nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 807.185. La percentuale di pazienti aderenti è risultata pari al 62,2%, in leggero calo rispetto l'anno precedente (-0,4% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale di pazienti aderenti è risultata inferiore al Sud (56,9%) rispetto al Nord (65,6%) ed al Centro (59,2%) e superiore nel genere maschile rispetto a quello femminile (63,7% e 60,5% rispettivamente).

L'aderenza è risultata superiore nei pazienti già in trattamento (67,7% rispetto al 29,8% dei pazienti nuovi al trattamento) e nei pazienti senza pregresso evento CV rispetto ai pazienti con pregresso evento CV (62,3% e 58,9% rispettivamente). L'aderenza migliora all'aumentare dell'età (44,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 64,1% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 66,1% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 58,2% nella fascia superiore a 75 anni). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci ipoglicemizzanti nell'anno 2014 è risultata del 67,0%.

Per il secondo indicatore, il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con DPP-IV inibitori, nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 521.

La percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori è risultata del 18,4%, in calo rispetto l'anno precedente (-48,7% nel 2014 rispetto al 2013). Non si sono riscontrate differenze nel genere maschile rispetto al genere femminile (18,5% e 18,4% rispettivamente). La percentuale è risultata superiore nei pazienti più giovani (25,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 20,2% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 15,9% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 19,2% nella fascia superiore a 75 anni). La percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori nell'anno 2014 è risultata del 5,0% e del 54,2%, rispettivamente, nei pazienti in prosecuzione di terapia e nei pazienti di nuova istituzione con DPP-IV inibitori.

Infine per il terzo indicatore, il numero di pazienti diabetici di età uguale o maggiore di 18 anni con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori, nell'anno di riferimento 2014, è risultato pari a 1.074.

La percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori è risultata del 60,4%, in calo rispetto l'anno precedente (-5,9% nel 2014 rispetto al 2013). Non si sono riscontrate differenze nel genere maschile rispetto il genere femminile (60,9% e 60,0% rispettivamente). La percentuale è risultata superiore nei pazienti con età più giovane e con età più avanzata (70,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 58,1% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 56,3% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 66,2% nella fascia superiore a 75 anni). La percentuale in funzione della terapia di provenienza è risultata del 92,9% nel caso di provenienza da una monoterapia con metformina; dell'86,9% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina e sulfonamidi; del 83,9% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina e tiazolidinedioni; del 80,0% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni; del 95,8% nel caso di provenienza da una monoterapia con sulfonamidi; del 19,3% nel caso di provenienza da altra terapia di combinazione, anche con DPP-IV inibitori, e del 97,2% in assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante in studio. Dopo aver escluso dai pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori, la percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori nell'anno 2014 è risultata del 90,1%.

Nell'ambito specifico del fattore spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori, come mostrato nella Tabella 3.

Tabella 3 ♦ Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci antidiabetici rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per il diabete mellito.

Indicatori per i farmaci per il diabete mellito	Variatione percentuale della spesa complessiva per farmaci per il diabete mellito rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variatione della spesa complessiva per farmaci per il diabete mellito ⁵ per una variazione dell'1% dell'indicatore ⁶
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento	+0,99%	€ 3.824.321
Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori	-0.36%	€ -1,387,364
Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori	+0.77%	€ 2,981,397

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

*La variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci antidiabetici è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

⁵Farmaci per il diabete mellito: gli ipoglicemizzanti (codice ATC A10B).

⁶I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Tuttavia si può e si deve fare di più cercando ad esempio di migliorare al massimo l'aderenza dei pazienti al trattamento attraverso l'adozione di regimi terapeutici più sicuri e semplici da seguire, l'erogazione di un'educazione terapeutica appropriata, anche mediante la condivisione delle scelte di cura con il paziente, e cercando di limitare la variabilità regionale nell'uso dei farmaci, tramite politiche sanitarie più omogenee sul territorio nazionale.

ALGORITMO TERAPIA DIABETE

In questo contesto nasce l'Algoritmo AIFA per la terapia del diabete: uno strumento elettronico, quasi unico nel suo genere, costruito in accordo con le indicazioni contenute nelle principali linee guida nazionali e internazionali, al fine di presentare le diverse opzioni terapeutiche attualmente rimborsate in Italia per il trattamento del diabete tipo 2. Non si tratta di una linea guida, per cui è richiesto un impegno e un approfondimento di vari aspetti della gestione della patologia che esulano dai compiti dell'Agenzia (si pensi ad esempio all'educazione terapeutica, alla gestione dell'automonitoraggio glicemico o della terapia insulinica) e per cui è opportuno affidarsi ad altri documenti, come ad esempio gli Standard di Cura 2014 pubblicati dalle Società Scientifiche SID e AMD. L'Algoritmo AIFA è piuttosto uno strumento di trasparenza, che conduce l'utente attraverso i vari *step* della terapia, riportando vantaggi e svantaggi delle varie soluzioni, ma lasciando alla fine al clinico la libertà di decidere. Il formato elettronico consente inoltre un'ampia possibilità di "manutenzione", aggiornandolo e modificandolo in breve tempo in linea con le nuove evidenze dalla letteratura scientifica e con l'arrivo in commercio di nuovi principi attivi.

Come già detto, l'approccio individualizzato al trattamento del diabete di tipo 2, sia in termini di controllo glicemico che di opzioni terapeutiche, è di importanza cruciale, al meglio delle nostre attuali conoscenze in materia, per mas-

Figura 1 ♦ Algoritmo Terapia Diabete Sez. 1 Target glicemico.

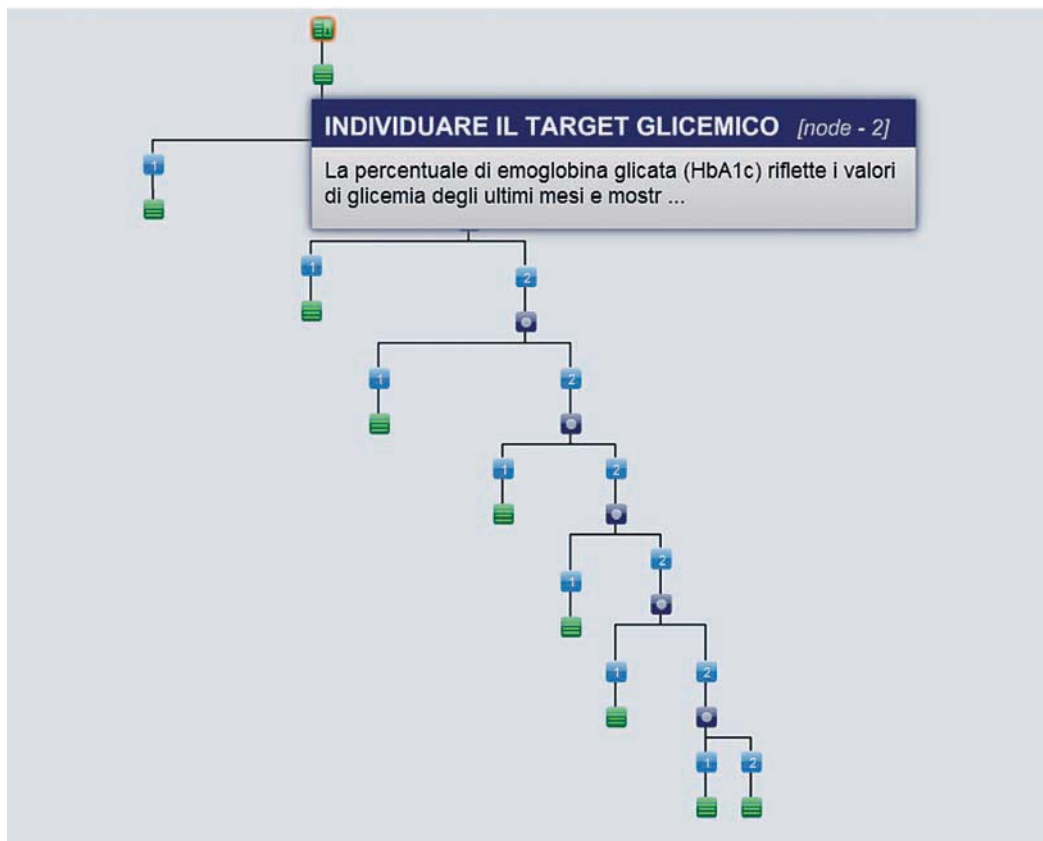
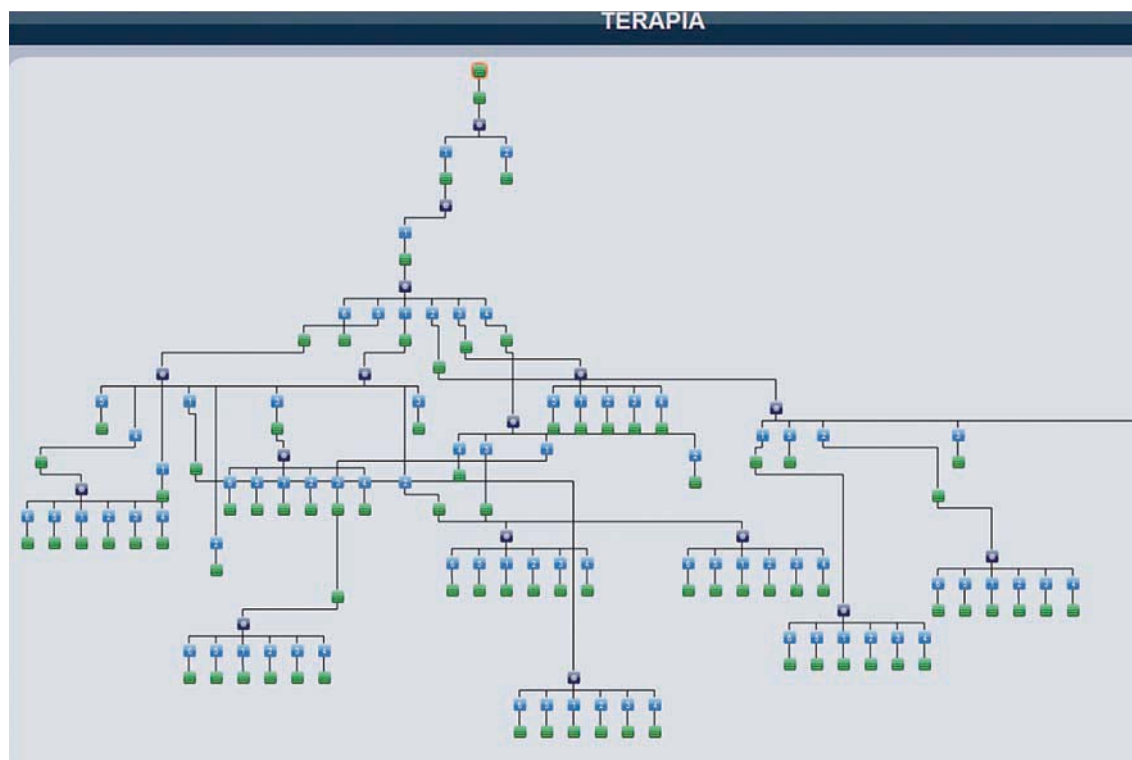


Figura 2 ♦ Algoritmo Terapia Diabete Sez. 2 Terapia.



simizzare il rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente e migliorarne l'aderenza terapeutica. In considerazione della crescente disponibilità e varietà di farmaci ipoglicemizzanti, l'Algoritmo AIFA si propone, in sostanza, di fornire agli operatori sanitari e ai pazienti una "guida", il più possibile aggiornata e di facile utilizzo, all'approccio terapeutico individuale per il paziente con diabete di tipo 2, al fine di armonizzare le più recenti evidenze scientifiche con le necessarie appropriatezza prescrittiva e rimborsabilità sostenibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per questi motivi, i principi attivi non rimborsati o in corso di negoziazione non sono inseriti nella versione attuale dell'Algoritmo; ugualmente, alcune classi di farmaci, pur inserite nell'Algoritmo terapeutico, prevedono delle limitazioni alla rimborsabilità in talune circostanze, richiamate all'occorrenza.

L'Algoritmo è costituito da tre sezioni (individuare il *target* glicemico, impostare la terapia, impostare la terapia in presenza di controindicazione o intolleranza alla metformina) e riflette inevitabilmente la complessità della materia, che parte dall'identificare l'obiettivo glicemico del singolo paziente (Fig. 1), variabile in base alle sue caratteristiche cliniche, per giungere ad impostare ed eventualmente intensificare la terapia.

A questo si aggiunge il richiamo di tutte le principali Società Scientifiche a personalizzare la terapia andando oltre il semplice obiettivo glicemico (valutando, ad esempio, il rischio di ipoglicemie), inserendo ulteriori variabili ed elementi di complessità. Ciò ha reso necessario dividere i diagrammi di flusso in modo da non tralasciare nessun aspetto. Così facendo, ad esempio, il medico troverà nell'Algoritmo quale sia l'obiettivo glicemico preferibile per il suo paziente diabetico e cardiopatico, così come quale farmaco o combinazione di farmaci sia preferibile in quel caso in base al rapporto beneficio/rischio. Per tali motivi, l'Algoritmo prevede centinaia di nodi (Fig. 2) ma, fortunatamente, il medico dovrà esplorarne soltanto alcuni quando avrà davanti il suo paziente.

L'Algoritmo *online* è ovviamente dedicato anche al medico di medicina generale, nonché alle persone con diabete. Questa è una decisione necessaria in un contesto, come quello attuale, in cui i cittadini utilizzano sempre più il *web* per cercare informazioni sulla propria salute, le patologie, i farmaci, le terapie ed i percorsi di cura. Viviamo in un tempo in cui all'ampia offerta informativa sulla salute non corrisponde altrettanta affidabilità delle fonti e capacità

nella loro interpretazione. Uno strumento istituzionale come l'Algoritmo AIFA, supportato dalla revisione delle Società Scientifiche, è per il cittadino una garanzia di indipendenza, trasparenza e affidabilità; non un invito all'auto-medicazione, ma uno strumento da cui ottenere informazioni certificate sulle possibilità di cura da condividere con il proprio medico di fiducia.

I REGISTRI DI MONITORAGGIO AIFA

Le Agenzie regolatorie si trovano ad affrontare il problema di dover prendere decisioni basate su dati clinici limitati e non verificati nel mondo reale. Di fatto, le decisioni regolatorie sono fondate su informazioni ottenute mediante studi clinici ben disegnati che prevedono specifici criteri di inclusione ed esclusione, pertanto, il rapporto beneficio-rischio del trattamento farmacologico nella *real life* non sarà necessariamente positivo per tutti i pazienti trattati.

Un possibile modo per colmare, da un punto di vista normativo, questo problema potrebbe essere quello di richiedere alle aziende l'avvio di studi *pre-marketing* che rappresentino quanto più possibile la realtà clinica e poi basare le decisioni regolatorie sulle informazioni di efficacia disponibili.

Sono sicuramente necessari sforzi ulteriori nel campo della ricerca scientifica diabetologica, con l'obiettivo di ottenere quei risultati già consolidati in altri settori, quali l'oncologia o le malattie infettive, ovvero l'individuazione di biomarcatori di esito ad alto valore predittivo.

Ad ogni modo le prime fasi di commercializzazione rappresentano il periodo più delicato del ciclo di vita dei nuovi farmaci, soprattutto, per i farmaci innovativi.

Ad oggi, AIFA, si è dotata del sistema dei Registri di monitoraggio operativi in Italia dal 2005, che costituiscono strumenti, in continua evoluzione a supporto e verifica dell'uso appropriato dei farmaci nella pratica clinica italiana rappresentando una risorsa peculiare dell'innovatività nell'azione regolatoria che l'Agenzia persegue come parte fondante della propria missione istituzionale.

Il patrimonio di informazioni derivante dal loro impiego consente di garantire ai pazienti l'accesso accelerato alle terapie innovative e la verifica delle condizioni negoziali concordate in sede di procedure di prezzo e rimborso e quindi la sostenibilità del SSN.

I Registri consentono, anche la raccolta di dati epidemiologici e l'analisi sui profili di efficacia e di sicurezza come derivabili dalla pratica clinica, informazioni preziose raccolte con la collaborazione dei clinici e proprio in virtù di questo da condividere e rendere a tutta la comunità scientifica (4).

Nel corso degli anni, il campo di applicazione del monitoraggio è stato esteso per includere una più ampia varietà di aree terapeutiche: cardiologia, dermatologia, diabetologia, malattie infiammatorie, malattie neurodegenerative, oncologia, oftalmologia, reumatologia, malattie respiratorie e neurologiche.

Attualmente, 96 farmaci sono monitorati attraverso il sistema dei Registri, 21 aree terapeutiche, 10 piani terapeutici (PT) e 855.000 pazienti trattati. Diversi *stakeholders* sono coinvolti con diversi profili di accesso al sistema di dati: AIFA, Regioni, oltre 24.000 medici, oltre 1.300 farmacisti e 32 aziende farmaceutiche. Inoltre sono coinvolti 900 *manager* sanitari e 48 responsabili regionali.

Nel 2012 i Registri AIFA sono diventati ufficialmente parte del sistema di Information Technology (IT) del SSN al fine di garantire l'appropriatezza dell'uso dei farmaci e consentire l'applicazione dei MEA e il monitoraggio dei loro effetti finanziari (Legge n. 135/2012).

Per i medicinali per i quali l'AIFA stabilisce un Registro, la raccolta dei dati è obbligatoria ai sensi della legislazione nazionale. Anche se questo potrebbe essere visto come un onere amministrativo per i medici e farmacisti, in realtà si tratta di un mezzo utile per garantire la disponibilità del farmaco. I dati raccolti attraverso i Registri sono di proprietà di AIFA ed i costi di manutenzione sono condivisi con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolari di AIC).

Negli ultimi dieci anni i MEA sono stati ampiamente recepiti in Italia per favorire l'accesso ai nuovi farmaci con un elevato grado di incertezza. I modelli di rimborsabilità condizionata possono essere suddivisi in due principali categorie in base ad una tassonomia internazionale: accordi di condivisione del rischio basati sull'*outcome* (*Performance-Based Risk sharing schemes*) e accordi di carattere prettamente finanziario (*Financial based schemes*). Nella prima categoria rientrano gli

accordi di *Payment by result* (PbR), *Risk sharing* (RS) e *Success fee* (SF), mentre nella seconda gli accordi di *Cost sharing* (CS) e di *Capping*.

L'esistenza dei Registri e il monitoraggio del numero di pazienti a livello individuale ha consentito ad AIFA, in alcuni ambiti terapeutici, di negoziare i prezzi applicando particolari schemi finanziari quali gli accordi prezzo/volume ottenendo i prezzi più bassi degli altri paesi europei e non.

I REGISTRI AIFA E LA TERAPIA DEL DIABETE

Nel febbraio 2008, l'AIFA ha approvato il rimborso di exenatide, sitagliptin, vildagliptin previa iscrizione di pazienti in un Registro *web-based* per monitorare l'appropriatezza, il profilo di sicurezza e gli effetti sul controllo metabolico e del peso corporeo. Questo Registro è stato il primo esempio di uno strumento di monitoraggio di una malattia molto diffusa ed in gran parte gestito da medici di medicina generale (MMG).

L'Agenzia ha pubblicato alcuni dati di efficacia e sicurezza derivati da questa attività di monitoraggio nel 2014 (5). L'articolo, dal titolo "Safety and effectiveness of exenatide, sitagliptin and vildagliptin for type 2 diabetes in the real-world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry", è stato pubblicato su *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, una rivista internazionale indicizzata.

Il lavoro ha analizzato i dati di oltre 75.000 pazienti con diabete di tipo 2 inclusi nei tre Registri di Monitoraggio in un orizzonte temporale di 30 mesi, per caratteristiche cliniche dei pazienti, dati di sicurezza, cause di interruzione del trattamento e percentuale di coloro che hanno raggiunto il successo terapeutico in termini di riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c). I pazienti presentavano caratteristiche cliniche solitamente non incluse nei trial clinici registrativi. I profili di sicurezza di exenatide, sitagliptin e vildagliptin emersi dai dati tracciati dai Registri sono risultati, invece, simili a quelli provenienti dai trial clinici registrativi. Complessivamente sono state riportate 1.116 sospette reazioni avverse, inclusi 12 casi di pancreatite acuta.

È emerso, inoltre, che nel mondo reale dei servizi di diabetologia italiani, le incretine sono state utilizzate per lo più *off-label* e, quando opportunamente utilizzate, le incretine hanno mostrato risultati in linea con quelli degli studi registrativi.

CONCLUSIONI

In conclusione, il richiamo all'appropriatezza prescrittiva e alla trasparenza, da cui scaturiscono le iniziative AIFA per la terapia del diabete tipo 2, sottintende una necessità ormai chiara a tutti: per curare il diabete abbiamo bisogno di nuovi farmaci (o combinazioni di essi) che, oltre a ridurre la glicemia, si dimostrino maggiormente efficaci nel prevenire le complicanze della malattia. In quest'ottica un ruolo determinante può essere svolto dalla ricerca scientifica indipendente e dall'istituzione di un Fondo Farmaceutico Nazionale che possa garantire l'accesso alle terapie innovative in un contesto di sostenibilità economica. Appare, infatti, necessaria la prevenzione delle complicanze della malattia e il suo aggravamento, elementi che rappresentano il carico maggiore in termini di salute, qualità e aspettativa di vita per la persona con il diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Annuario statistico italiano 2015- ISTAT.
2. Zhuo X, et al. Change in Medical Spending Attributable to Diabetes: National Data From 1987 to 2011. *Diabetes Care* 2015; 38: 581-587.
3. L'uso dei Farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2014.
4. Montilla S, et al. Monitoring Registries at Italian Medicines Agency: Fostering Access, guaranteeing sustainability. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2015; 31(4): 210-213.
5. Montilla S, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(12): 1346-1353.

L'associazionismo in diabetologia

Albino Bottazzo¹, Giovanni Lamenza², Rita Lidia Stara³

FAND¹; AGD ITALIA²; Diabete Forum³

LA VISIONE DELLA AGD ITALIA

a cura del presidente Giovanni Lamenza

Le Associazioni di Volontariato che operano nell'ambito della diabetologia pediatrica sono costituite da genitori di bambini con diabete. Persone con un lavoro e con una famiglia a cui l'esordio di un figlio anche all'età di 1 anno sconvolge completamente la vita. All'esordio, infatti, ad ammalarsi non è soltanto il bambino ma è tutto il nucleo familiare al quale è affidata la gestione del diabete per gli anni successivi. Anni nei quali la famiglia dovrà affrontare:

1. L'idea della cronicità della malattia: "mio figlio non guarirà";
2. Una formazione alla gestione della terapia e alle nuove tecnologie;
3. Un mondo scolastico non sempre pronto alla presa in carico di un bambino con diabete;
4. Un'adolescenza all'insegna di glicemie al disopra della soglia che terrorizza fin dall'esordio.

In questo contesto arriva "la chiamata" a mettersi in gioco, a donare il proprio tempo libero e a mettere le proprie competenze a disposizione della comunità per difendere i diritti dei piccoli pazienti e dei loro genitori. Così comincia l'avventura dell'associazionismo tra la necessità di aggregare famiglie e diventare per loro un punto di riferimento per la quotidianità ed un interlocutore competente e responsabile per le istituzioni senza trascurare il rapporto di fiducia che si deve instaurare con il team diabetologico.

In questo rapporto di fiducia l'Associazione ha un ruolo di mediazione delicatissimo: è il soggetto che crea aggregazione tra famiglie e tra famiglia e team diabetologico; organizza eventi formativi e informativi, di sensibilizzazione verso i soggetti Pubblici e facendosi altresì promotrice di iniziative legislative e di indirizzo sia in ambito Regionale che Nazionale per la diabetologia. L'Associazione agisce nei diversi ambiti: famiglia, sanità, scuola, sport e sociale.



AGD ITALIA
COORDINAMENTO TRA LE ASSOCIAZIONI ITALIANE CON DIABETE - ONLUS

CAMPAGNA PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL DIABETE NEL BAMBINO
Con il patrocinio di:
Ministero della Salute S.I.E.D.P. Diabete Italia

Il tuo bambino...

... beve e urina più del solito?
ha ripreso a fare la pipì a letto?

... accertati che non abbia un alto livello di zucchero nel sangue

CONSULTA OGGI STESSO IL TUO PEDIATRA

Anche i bambini possono avere il diabete

facciamoluce sul diabete giovanile

Diciamo le cose come stanno. Il diabete colpisce anche i giovani fin dall'età infantile. I ragazzi col diabete possono condurre una vita normale ed attiva come tutti i loro coetanei: possono fare sport, frequentare amici, pensare al loro futuro. Tutto ciò di cui hanno bisogno sono adeguate quantità giornaliere di insulina, una corretta alimentazione, attività fisica, il buon senso e la serenità di chi li circonda. Basta informarsi per scoprire che il diabete giovanile ben controllato non è una condizione invalidante.

PERCHÉ IL DIABETE NON CAMBI LA VITA

www.agditalia.it

A rordinamento è accreditato presso il Ministero della Salute ed coquesto punto le associazioni locali si aggregano per essere ancora più autorevoli e rappresentative verso le Istituzioni e nasce AGD ITALIA - Coordinamento tra le Associazioni Italiane di Famiglie con bambini e giovani con diabete.

Il coostituito ad oggi da n. 43 Associazioni aderenti appartenenti a 17 regioni su 21 che coprono quindi l'80% delle regioni del territorio Nazionale.

L'azione di AGD ITALIA si è rivolta ai grandi temi che coinvolgono l'assistenza al bambino con diabete e alla sua famiglia. Precisamente:

Informazione e diagnosi precoce

Il persistere di episodi di intempestiva diagnosi di DM1 che sottopongono i bambini a potenziali e gravi danni non reversibili, ha spinto AGDI a svolgere una campagna informativa diffondendo su tutto il territorio nazionale, (studi pediatrici, farmacie, ecc.) un *manifesto* che richiama l'attenzione sui *sintomi* del diabete alla sua insorgenza.

Centralità delle persone con diabete durante le fasi della vita, dall'infanzia all'anzianità

“Un'iniezione di fiducia” è stata la risposta alla necessità di mettere al centro della cura il paziente con diabete e i

suo familiari, snodo strategico di tutto il sistema di cura che ruota intorno ai loro figli. Consapevolezza e Competenza dei genitori è garanzia di uno sviluppo psicofisico del bambino con un bassissimo rischio di complicanze. L'importanza del ruolo genitoriale e del clima familiare rispetto alla qualità di vita dei ragazzi con diabete ed agli stessi valori dell'emoglobina glicosilata è supportata da numerosi studi.

Laddove risultano molto studiati gli effetti dei Campi residenziali per bambini ed adolescenti, le ricerche rispetto all'efficacia dei Campi educazionali per genitori sono invece estremamente esigue e non è possibile rintracciare alcuno studio sul territorio italiano. Per tali motivi, “Un'iniezione di fiducia” si è posta come proposta di intervento e come studio pilota.

“Un'iniezione di fiducia” vuole essere una proposta innovativa di percorso di crescita e potenziamento delle risorse personali e familiari, rivolto ai genitori dei ragazzi con Diabete di tipo I, considerati quali snodo strategico di tutto il sistema di cura che ruota intorno ai loro figli. Offrire un percorso ideato sui loro bisogni e sulle loro caratteristiche significa, infatti, riconoscerne sia le necessità di sostegno, determinate dalle elevatissime richieste che il sistema di cure implicitamente ed esplicitamente pone loro; sia le enormi competenze messe in campo quotidianamente, nella gestione del diabete.

Investire sulla consapevolezza e le competenze dei genitori significa seminare in un terreno da cui potranno trarre nutrimento sia i loro figli, che altri genitori, attraverso la promozione di una rete di sostegno informale ed organizzabile, di cui possa beneficiare il maggior numero di famiglie possibile.

Il progetto iniziato nel 2012 dal 2 al 5 ottobre 2014 si è tenuto il terzo ed ultimo incontro previsto presso Oasi Virginia Centurione Bracelli a Città della Pieve (Perugia).

Lino e il diabete

È stato presentato, in conferenza stampa, il 5 novembre 2013 presso il Toys Center a Milano il progetto “Lino e il Diabete. Una storia di coraggio” la storia di un orsetto, un peluche realizzato su commissione di AGD ITALIA dalla Toys, accompagnato da un racconto pubblicato dalla Giunti Editore, scritto dagli psicologi il dr. Stefano Bartoli e la dr.ssa Fabiana Carda-

relli disegnati da Fabrizio Di Nicola. Uno strumento di educazione sanitaria semplice, che tocca i momenti più intimi ed emozionali provati da chi in prima persona, in età precoce, viene travolto dall'insorgenza del Diabete. Il peluche ed il libro, prodotti in oltre 5.000 esemplari, è rivolto e regalato ai bambini al momento dell'insorgenza da tutte le associazioni affiliate ad AGD Italia.

Diabete e scuola

Il documento strategico redatto con i Ministeri della Salute e dell'Istruzione presentato in senato il 7 novembre del 2013.

L'attenzione di AGD Italia per i bambini che devono affrontare il ritorno a scuola dopo l'esordio ed il sostegno ai loro genitori nel difficile percorso di reinserimento ha prodotto buoni risultati. Il documento è stato creato con un procedimento inverso a quello abituale, non calato dall'alto ma facendo tesoro delle esperienze di alcune regioni e deve essere presentato al mondo della scuola, in particolare al dirigente scolastico, come uno strumento vantaggioso, di aiuto alla gestione delle responsabilità, che sono effettivamente sue a partire dal momento in cui il bambino entra nella scuola.

Si deciso quindi di intraprendere un'azione di diffusione documento nel territorio grazie proprio alla capillarizzazione delle associazioni affiliate ad AGD Italia. L'atteggiamento di AGD è caratterizzato dalla propositività, con lo scopo di alleggerire il senso di obbligo della Scuola: deve essere proposto come un documento che va incontro e risolve le necessità della scuola nell'affrontare questo problema, aiuta gli insegnanti togliendo loro paura ed evitando atteggiamenti spesso dettati dall'ignoranza sulla patologia, dando anche risposte alla gestione delle emergenze.

Appare ormai improcrastinabile l'esigenza di consentire a tutte le regioni di dotarsi di un modello organizzativo e procedurale unitario e condiviso che consenta di superare le disparità attualmente esistenti in materia di somministrazione di farmaci all'interno delle scuole. I prossimi passi vedranno l'impegno del Governo a:

- Valutare, promuovere e sostenere ogni iniziativa utile a una appropriata gestione del diabete a scuola, garantendo la continuità terapeutica in orario scolastico e la somministrazione dei farmaci;

- Procedere quanto prima all'assunzione dell'atto definitivo delle "Linea guida per la somministrazione dei farmaci a scuola" onde consentire il recepimento e l'attuazione delle stesse in via definitiva da tutte le regioni.



In collaborazione con

Ministero della Salute

Ministero dell'Istruzione, dell'Università, della Ricerca



Documento strategico di intervento integrato per l'inserimento del bambino, adolescente e giovane con Diabete in contesti Scolastici, Educativi, Formativi al fine di tutelarne il diritto alla cura, alla salute, all'istruzione e alla migliore qualità di vita.



Venerdì 19 Settembre 2014
Ore 12:00
Aula Magna dell'Acqua Acetosa
Roma

Fondazione Vodafone Italia

Il Presidente di Fondazione Vodafone Italia,
Alex Zanardi
ha il piacere di invitarLa alla presentazione dei risultati del progetto



Una iniziativa di educazione e sensibilizzazione alla pratica sportiva dedicata ai bambini e ai giovani affetti da **diabete mellito di tipo 1**.

Interverranno:
On. Beatrice Lorenzin Ministro della Salute
Giovanni Malagò Presidente del CONI
ed altre importanti personalità del mondo medico-sportivo.

Un'iniziativa di:   

Diabete e sport

DIABETE SPORT TRAINING è il progetto di AGD Italia selezionato dalla Fondazione Vodafone Italia per essere finanziato nell'ambito della campagna di sostegno a favore della cura dei bambini.

Questo Progetto ha avuto lo scopo di avvicinare i giovani (6-30 anni) con diabete di Tipo 1 all'attività sportiva facendo provare loro diversi tipi di sport e, in generale, il piacere di poterlo praticare in sicurezza.

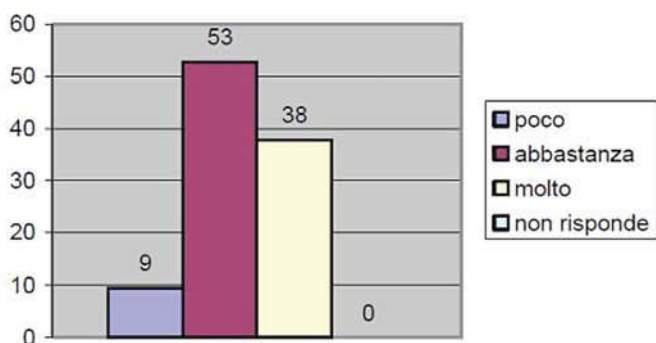
Sono stati realizzati 8 campi di educazione e promozione sportiva. I dati relativi ai risultati di gradimento dei ragazzi che hanno partecipato e sul miglioramento del loro controllo metabolico sono stati presentati con successo nella CONFERENZA STAMPA organizzata dalla Fondazione Vodafone Italia presso l'Aula Magna del Coni il 19 settembre u.s. alla Presenza del Presidente Alex Zanardi e del presidente del Coni dott. Giovanni Malagò, dati che hanno dimostrato l'efficacia e il raggiungimento degli obiettivi del Progetto.

LA VISIONE DI DIABETE FORUM

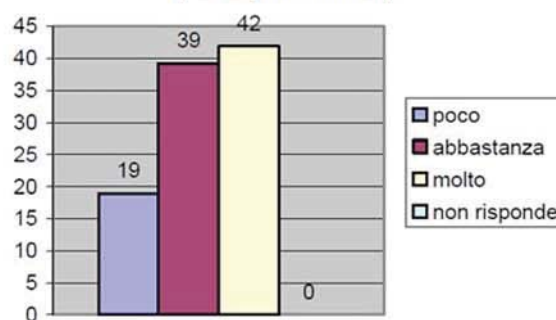
a cura della presidente Rita Lidia Stara

L'associazionismo è l'unione di più persone che si mettono insieme per uno scopo comune, con finalità che superano le concrete possibilità dei singoli individui, particolarmente importanti sono le associazioni delle persone che hanno una malattia cronica come il diabete. L'Associazionismo in ambito diabetologico in Italia è molto frammentato, divisioni e contrapposizioni indeboliscono e riducono la forza contrattuale del volontariato verso le Istituzioni. La collaborazione tra cittadini

Hai imparato cose nuove sullo sport? (dati percentuali)



Hai imparato cose nuove sul diabete? (dati percentuali)



e istituzioni diventa importantissima, quando parte da un piano operativo, e si lasci guidare da azioni e motivazioni piuttosto che da simbolismi e senso di appartenenza meno utili rispetto all'aiuto concreto alla persona.

Molte, ma non tutte le Associazioni, fanno parte di una "sigla" nazionale, nessuna delle quali però rappresenta gli interessi di tutti. Il sentimento di concorrenza fra "sigle" è molto alto a livello sia nazionale che regionale.

L'Associazionismo aggregato e coeso avrebbe un peso molto maggiore, invece si sprecano tempo e risorse in campanilismi inutili, nel frattempo i percorsi assistenziali peggiorano e il recupero sarà sempre più difficile. L'unione di tutte le Associazioni è un processo difficile ma oramai necessario e quindi auspicabile.

Il "modello" Diabete Forum

DIABETE FORUM, *Giovani ed Adulto, Uniti per il Diabete* è un'organizzazione di Volontariato costituitasi esattamente 10 anni fa, nel giugno 2006, ai sensi della Legge Quadro sul Volontariato dell'11 agosto 1999, n° 266, ed ha l'obiettivo ambizioso di rappresentare e tutelare i cittadini italiani affetti da diabete ed i loro familiari.

Riunisce 56 Associazioni fra persone con diabete e Associazioni di genitori di minori con diabete, presenti su tutto il territorio nazionale con una concentrazione più forte in Toscana, Lombardia ed Emilia Romagna. Diabete Forum fa parte di Diabete Italia e della Italian Platform di Eupati.

Un volontariato "certificato"

Possono aderire a Diabete Forum solo le Associazioni costituite da persone con diabete o loro familiari, che sono anch'esse ONLUS secondo la L.266 del 1991, registrate nei Registri Regionali, che hanno uno Statuto democratico che prevede la sovranità dell'Assemblea dei soci e l'alternanza delle cariche dirigenziali, requisiti che riducono le Associazioni aderenti, ma necessari soprattutto in una fase in cui il Volontariato è chiamato a svolgere un ruolo importante nella società.

Sostenitore dei Coordinamenti regionali

Diabete Forum promuove le aggregazioni regionali fra Associazioni. L'Associazionismo italiano nel campo del diabete si è sviluppato su una base provinciale o sub-provinciale seguendo la suddivisione delle Asl o dei Distretti Sanitari. Nel corso del tempo però la modifica del Titolo V della Costituzione, la nascita delle 'Aree Vaste' e il controllo sempre maggiore degli Assessorati regionali ha diminuito il potere decisionale dei livelli locali. Le decisioni si prendono ora al 90% a livello regionale ed è lì che bisogna portare le istanze delle persone con diabete.

L'esempio della Federazione Diabetici Toscana, della Federazione Diabete Emilia-Romagna, del Coordinamento Lombardo e più recentemente del Coordinamento del Lazio, dimostra come questo sia il modello vincente.

Viceversa l'esperienza dei "tavoli" regionali con rappresentanti di diverse Associazioni in disaccordo fra loro o dei legami ufficiosi fra singole Associazioni e singoli esponenti dell'istituzione e dell'amministrazione ha dimostrato tutta la sua insufficienza. Non è un caso che in tutte le regioni italiane sia nata o si stia costituendo una aggregazione regionale.

Paladino di Diabete Italia

Diabete Forum ha sostenuto fin dall'inizio con entusiasmo il progetto di Diabete Italia.

Diabete Italia non è un podio dal quale parlare o una poltrona da occupare: è un grande progetto, un sogno che - con tutte le difficoltà - si sta trasformando in una realtà. Coordinare tutte le istanze della Assistenza alla persona con diabete e cercare una sintesi fra le diverse visioni, sintesi da rappresentare ai livelli nazionali (Parlamento, Governo, Aifa e altre Agenzie).

Democrazia, trasparenza e comunicazione

Diabete Forum vigila affinché i requisiti di democrazia e trasparenza richiesti all'atto dell'accoglimento di una Associazione siano mantenuti ed è molto decisa nell'adottarli al suo interno.

Il rapporto con le Aziende farmaceutiche

I rapporti con le Aziende sono improntati al massimo rispetto reciproco. Diabete Forum è una organizzazione "leggera" con un budget molto ridotto e interamente devoluto a dare servizi agli associati. Tenendo sempre presente la differenza

di interessi, esistono comunque degli obiettivi comuni che rendono possibile la collaborazione fra Aziende e Volontariato su determinati progetti.

Il rapporto con le Amministrazioni

Diabete Forum crede in un rapporto di rispetto e collaborazione con le Amministrazioni: Assessorati regionali, Agenzie regionali, Asl e Aziende Ospedaliere. Prevede rispetto per le competenze, per le procedure e i vincoli nei quali queste istituzioni agiscono. E al tempo stesso richiede rispetto come rappresentante dei pazienti e dei contribuenti. Su questa base, affinché si sviluppi la collaborazione e la convergenza di intenti che ne consegue, occorre che chi porta avanti le istanze dei pazienti sia 1) realmente rappresentativo; 2) informato e formato, capace di capire come concretamente si può articolare la difesa degli interessi di cui è portatore; 3) senso di responsabilità. L'esperienza portata avanti da rappresentanti di Diabete Forum insieme a Regioni come Toscana, Emilia-Romagna e Provincia Autonoma di Bolzano, solo per fare qualche esempio, è significativa.

Nel Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica, Diabete Forum ha trovato un quadro di riferimento perfettamente coerente con la sua filosofia, significativo e cogente anche per le Amministrazioni regionali che lo hanno recepito nel loro ordinamento.

Un atteggiamento responsabile

Il *Manifesto dei diritti e dei doveri della persona con diabete*, documento che Diabete Forum ha firmato, spiega chiaramente che le Associazioni fra persone con diabete hanno da tempo chiaro come le risorse a disposizione siano limitate: ridurre gli sprechi è compito anche delle persone con diabete, così come vigilare sull'appropriata erogazione dei servizi, dei farmaci e dei presidi. In una parola, ricade anche sulla persona con diabete, così come sull'Associazione, il dovere di collaborare alla sostenibilità della spesa sanitaria. Aver presente i propri doveri nel momento in cui si è portatori di un diritto gioca a favore delle Associazioni nel dialogo con le Istituzioni.

In questa logica Diabete Forum vede una interessante prospettiva di sviluppo nella partecipazione non simbolica ai processi di HTA a livello regionale e nazionale, in modo da portare l'esperienza e la visione globale e di lungo termine del paziente in una analisi che altrimenti sarebbe di breve termine e concentrata su aspetti puramente farmaco-economici.

La formazione della classe dirigente delle Associazioni

In Europa le Associazioni dei pazienti sono chiamate a svolgere un ruolo di primo piano nei processi decisionali anche in quelli critici come l'autorizzazione o il pricing dei farmaci. La "guerriglia" e la contrapposizione "ex post" alle scelte amministrative in materia di accesso sono la dura realtà di oggi ma devono essere superate. Già oggi si vedono molti passi in questo senso, non per caso nelle regioni dove Diabete Forum ha una presenza storica. Per assolvere pienamente a questo ruolo occorre un momento di sintesi nazionale come Diabete Italia e occorre tanta formazione. Diabete Forum collabora attivamente alle iniziative prese da Diabete Italia e guarda con interesse all'attività della European Patients Academy (Eupati) ma svolge al suo interno una attività di formazione a favore delle Associazioni aderenti.

Far crescere le persone

Le Associazioni che aderiscono a Diabete Forum sono pienamente autonome nella loro organizzazione interna e nella loro operatività. Tuttavia Diabete Forum non rinuncia a far circolare le esperienze, a proporre case history di riferimento e a portare avanti un "modello" che ritiene più avanzato e adatto alle sfide di oggi.

Diabete Forum opera a favore delle Associazioni che la compongono per:

Far crescere le persone. Troppo spesso le Associazioni sono presiedute per decenni dalla stessa persona, con ridotta capacità di far crescere le persone all'interno delle organizzazioni, invitandole a partecipare a momenti di formazione, coinvolgendole in progetti, affidando loro degli incarichi.

Rappresentare i giovani adulti. Per molte ragioni l'Associazionismo italiano rappresenta bene i minori con diabete (attraverso quasi 70 Associazioni di genitori) e gli anziani (l'età dei presidenti e dei 'militanti' delle Associazioni di pazienti si colloca intorno ai 70 anni se non oltre). Restano pochissimo rappresentati e pochissimo attivi nell'associazionismo i giovani e i giovani adulti. Questo è un limite grave che diventa ancora più grave in una fase in cui sempre più casi di diabete, più

o meno a base autoimmune, esordiscono nell'età matura. Diabete Forum guarda con grande favore alle iniziative di Associazioni che hanno creato gruppi di giovani adulti o formate in maggioranza da giovani adulti e guarda con interesse alle forme di aggregazione fra Associazioni che operano in modo congiunto sia per i minori che per gli adulti.

Utilizzare le tecnologie. Ammettiamolo: i giovani e giovani adulti guardano con diffidenza alle Associazioni nel mondo del diabete. Molti lo ritengono un modello superato, novecentesco e privilegiano forme di aggregazione diverse, come associazioni di volontariato anche in campo sanitario che non hanno attività di advocacy ma prestano servizi e ancora di più le forme di aggregazione virtuale rese possibili dai social media. Diabete Forum crede all'Associazionismo nelle sue forme 'storiche' ed è orgogliosa di farne parte ma riconosce al tempo stesso come sia necessario un adeguamento nelle modalità di comunicazione. Intende quindi con il suo prossimo decennio di vita utilizzare sempre di più la tecnologia per creare occasioni di comunicazione e di coinvolgimento.

Diabete Forum è nata 10 anni fa perché alcune sue visioni non erano condivise dall'Associazione che al tempo mirava a rappresentare tutto il movimento di difesa degli interessi delle persone con diabete. Oggi molte delle visioni di Diabete Forum sono diventate quadri di riferimento. Ne siamo felici. Ma la ragion d'essere di Diabete Forum non si è certo esaurita. Abbiamo dei sogni, dei progetti e delle suggestioni da dare all'Associazionismo dei pazienti e alla comunità delle persone coinvolte dal diabete con la speranza che anche queste fra qualche anno diventino moneta corrente.

LA VISIONE DELLA FAND - ASSOCIAZIONE ITALIANA DIABETICI

a cura del presidente Albino Bottazzo

Nel 1982 Roberto Lombardi, diabetico, ebbe l'intuizione di fondare la FAND - Associazione Italiana Diabetici, al fine di riunire le persone con diabete e poter dialogare con le istituzioni, con la forza espressa dai numeri, per ottenere maggiore attenzione nei confronti della patologia. Da qui nacque la Legge 115/87, grazie alla quale, fino a qualche anno fa, il paziente era adeguatamente assistito con la istituzione di Unità Complesse di Diabetologia.

Oggi la tendenza è cambiata, la sanità sta facendo passi indietro e tanti centri diabetologici vengono ridimensionati o addirittura soppressi, e così si rischia di tornare indietro nel tempo.

Volontariato e Associazionismo sono sinonimi di promozione alla Salute, nell'accezione di un sempre maggiore e migliore rapporto Medico-Paziente, laddove al Paziente venga assegnato un ruolo da protagonista, in quanto si rende parte attiva, capace di orientarsi verso quella logica di consapevolezza della propria condizione e, perciò stesso, capace di autogestirsi.

Paziente, quindi, non solo utente, ma Persona con Diritti e Doveri, primo fra tutti il diritto alla dignità, come stabilisce la Carta Costituzionale, ma come espressamente recita la Carta Europea dei diritti del malato e la stessa Dichiarazione dei diritti dell'uomo; argomenti e temi posti a base della Legge 115/87, successivamente ripresi dal Manifesto dei Diritti e dei Doveri della Persona con diabete (recepito dalla più parte delle Regioni) e posti a base del Piano Nazionale Diabete, anch'esso recepito dalla Conferenza Stato-Regioni.

Associazionismo inteso quale strumento capace di imprimere quella tensione morale ed impegno appassionato che, come afferma il giornalista Carello: "Ancora oggi se lo Stato dovesse intervenire in ogni rivolo dove si infila un Volontario il sistema salterebbe in aria; troppo costoso, troppo complesso, troppo tutto per chi applica solo la legge del conto". Ebbene noi dobbiamo essere sempre più consapevoli di questa nostra missione, ma lo dobbiamo anche saper far pesare; senza di noi il sistema, già di per sé precario e carente, crollerebbe e con esso le nostre tante tappe che con fatica abbiamo conquistato e, semmai, oggi andrebbero diversamente fatte recepire dalle Istituzioni.

Una premessa per ribadire quanto essenziale ed insostituibile può e deve essere il ruolo spettante all'Associazionismo responsabile, semmai chiamato a svolgere compiti per i quali non sempre riesce ad avere le giuste sinergie con i restanti Attori; ciò nondimeno spetterebbe proprio all'associazionismo insistere nei confronti delle Istituzioni, a più livelli, perché venga a realizzarsi, nel più breve tempo possibile, la auspicata rete diabetologica (multidisciplinare) strutturata e coordinata - lo ribadiamo *ad abundantiam* - dal diabetologo che ponga al centro del team il paziente diabetico. Team che deve avvalersi anche di altre professionalità che devono interagire fra di loro e con il diabetologo di riferimento e che deve comprendere anzitutto il MMG o il PLS, l'infermiere, il dietista, lo psicologo, il cardiologo, l'oculista, il podologo. *Trait d'union* tra queste professionalità è, ovviamente l'Associazione e, tutti insieme, devono prendersi cura del paziente stesso.

Associazionismo, inoltre, chiamato ad impegnarsi anche rispetto a questioni altre, a seguito dell'arretramento delle conquiste sociali, sia con riferimento alla questione lavoro, in ragione della crescente disoccupazione che ha reso il mercato più selettivo, ma anche rispetto alle problematiche legate alla legge 104, ai congedi parentali, fino alla Direttiva Comunitaria che rende il rilascio ed il rinnovo della patente di guida ridotto in termini temporali; tanto da essere stati costretti a ricorrere al TAR del Lazio per tentare di eliminare questo palese discrimine, dopo che il Governo Italiano con decreto del Ministero dei Trasporti del 27/12/2010 ha recepito la Direttiva CEE, fondata essenzialmente sulla semplice ipotesi di rischio e non più sul rischio reale.

Associazionismo, infine, chiamato ad intervenire circa il ricorrente tentativo di abbattere la spesa relativa ai presidi sanitari con le gare al massimo ribasso (vedasi vicenda CONSIP) nonostante la pessima esperienza del cosiddetto "Kit coreano", peraltro prontamente ostacolato; ma la tentazione di "tornare a bomba" (come suol dirsi) è tanta; per questo bisognerà seguire con molta attenzione la vicenda, augurandoci che possa essere varata la mozione presentata, a suo tempo in Senato dai Senatori Baio e Tomassini che fondamentalmente si basa su tre criteri

- Erogare una pluralità di dispositivi medici conformi alle esigenze cliniche e personali dei pazienti;
- Predisporre una certificazione di qualità per le imprese fornitrici dei presidi;
- Provvedere ad appositi tariffari di riferimento per la fornitura dei presidi medesimi.

Tante altre, infine, le problematiche su cui è chiamato quotidianamente ad intervenire l'associazionismo, quali la prevenzione, gli stili di vita, l'automonitoraggio, ecc.; ovviamente, non sono escluse dal dibattito e dal confronto; ma sono questioni sulle quali siamo ben forgiati e capaci di dire la nostra in modo impeccabile; a volte sono anche esasperatamente riproposte; sebbene potrebbero essere condensate nella esemplificazione "educazione", che va effettuata non solo proclamata; forse è il caso che si dia la stura, con maggiore determinazione, a quanto pure indicava il Progetto IGEA in termini di "Diabetico Guida" e che come FAND stiamo tentando con i Corsi Nazionali per la figura del Tutor; sicuramente questa figura darebbe senso e ruolo alla Associazione Pazienti, specie nel complesso del Centro Diabetologico.

Concludendo, si potrebbe riprendere quanto letto su un progetto di tesi sulla dimensione psicologica del paziente diabetico: "Il diabete di un paziente può avere la forma opaca della sua rassegnazione o la forma bella e fiera del suo impegno; tutto sta a come si reagisce alla malattia. Riuscire a conoscere meglio il diabete ed imparare ad accettarlo e compensarlo, porta a capire che quella esperienza dolorosa e faticosa non è per tutta la vita, se la si affronta con un sorriso, con la condivisione, con l'aiuto degli altri".

Ed allora, mai come in questo momento, la voce delle associazioni deve levarsi contro il tentativo da parte dei decisori di contrarre la spesa per l'assistenza al paziente nella presunzione di ottenere una (illusoria) economia nell'immediato, sicuramente vanificata in un futuro non lontano dall'aumento dei costi sociali provocati dai maggiori ricoveri ospedalieri e dalle conseguenze delle maggiori complicanze.

Diabete e lavoro

Ivo Iavicoli¹, Luisella Vigna², Roberto Trevisan³, Giovanni Mosconi⁴

*Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli¹;
Protezione e Promozione Salute Lavoratori, Clinica del Lavoro L. Devoto, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano²;
Malattie Endocrine-Diabetologia, ASST - Papa Giovanni XXIII - Bergamo³;
Medicina del Lavoro, ASST - Papa Giovanni XXIII - Bergamo⁴*

Il lavoro è parte integrante della nostra vita e comprende un intervallo di anni che va, nella maggioranza dei casi, dal compimento della maggiore età alla vecchiaia. Per questo motivo è fondamentale che il lavoro sia sano e sicuro al fine di evitare patologie ed infortuni professionali. La normativa italiana, a questo proposito, prevede una serie di misure ed interventi preventivi e protettivi per la tutela della salute dei lavoratori e la sicurezza degli ambienti di lavoro, in particolare mediante il decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81, ovvero il Testo unico sulla salute e sicurezza sul lavoro.

Alla base delle misure di prevenzione e protezione normate da attuare vi è la valutazione dei rischi professionali. Il rischio viene inteso come “la probabilità di raggiungimento del livello potenziale di danno nelle condizioni di impiego o di esposizione ad un determinato fattore o agente oppure alla loro combinazione” (D.lgs. 81/08, art 2, comma 1, lett. s). Partendo da questo, la valutazione e la gestione dei rischi lavorativi permettono il raggiungimento del succitato lavoro sano e sicuro. In questo contesto, una delle misure di gestione del rischio è la sorveglianza sanitaria, un’attività di prevenzione secondaria che consente di individuare eventuali alterazioni, della salute dei lavoratori, in una fase precoce e reversibile, quando cioè la patologia è in uno stadio preclinico. In presenza di specifici rischi occupazionali questa attività è svolta, come previsto dalla normativa, dal “medico competente”, un medico che ha specifiche competenze in medicina del lavoro. Le condizioni alterate di salute di cui può soffrire un lavoratore possono essere sia causate dai rischi presenti nei luoghi di lavoro sia possono essere aggravate dagli stessi in un soggetto con una patologia. Il lavoratore diabetico quindi deve essere adeguatamente tutelato dal medico competente con il necessario supporto del diabetologo che conosce appieno le condizioni cliniche del singolo soggetto. È necessario pertanto un intervento individuale. Quest’approccio dovrebbe portare a quanto auspicato dall’American Diabetes Association (ADA) che, nel 2014, riprendendo quanto già stabilito nel 1984 afferma che “una persona affetta da diabete, trattato o non trattato con insulina, dovrebbe essere in grado di svolgere qualsiasi impiego per il quale sia qualificato” (ADA, 2014). È ovvio che il raggiungimento di questo obiettivo richiede un approccio multidisciplinare nel quale il medico del lavoro e il diabetologo operano sinergicamente. Proprio per questo la Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale e Diabete Italia hanno promosso un documento di consenso che è stato redatto nel 2014 assieme alla Società Italiana di Diabetologia (SID) e alla Associazione Medici Diabetologi (AMD) al quale rimandiamo per gli eventuali approfondimenti (Iavicoli et al., 2014).

Dalle più recenti indagini ISTAT (2015) risulta che nell’ottobre 2015 i soggetti occupati in Italia erano 22.443.000, mentre la percentuale di soggetti diabetici era nel 2013 pari al 5,5% degli italiani (5,3% degli uomini e 5,6% delle donne), ossia oltre 3 milioni di persone (ISTAT, 2014). In questo contesto il diabete risulta una patologia sociale e il lavoratore diabetico deve essere adeguatamente tutelato. Sono diversi i fattori di rischio che debbono essere consi-

derati per la tutela e la promozione della salute e la sicurezza dei lavoratori diabetici nei luoghi di lavoro, tra questi ritroviamo:

- Il lavoro a turni e notturno;
- Il lavoro ad elevato rischio infortunistico e di cadute dall'alto;
- Il lavoro ad elevato dispendio energetico;
- Il lavoro a temperature estreme.

LAVORO A TURNI E NOTTURNO

Per la definizione di lavoro a turni e notturno, è bene rifarsi alla normativa italiana che accogliendo le Direttive Comunitarie 104 del 1993 e 34 del 2000 attraverso i D.lgs. 66/2003 e s.m.i., 213/2004 e la circolare del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali n. 8 del 2005 disciplina l'organizzazione del lavoro. In tabella di seguito si trovano le definizioni di lavoro a turni, lavoratore a turni, periodo notturno e lavoratore notturno. Ad integrazione si ricorda inoltre che il D.lgs. 66/2003, così come modificato dall'articolo 41 del Decreto Legge 112 del 25/06/2008, definisce anche "lavoro a turni" ogni forma di organizzazione dell'orario di lavoro, diversa dal normale "lavoro giornaliero", in cui l'orario operativo dell'azienda viene esteso oltre le consuete 8-9 ore diurne (in genere tra le 8 e le 17-18), fino a coprire l'intero arco delle 24 ore, mediante l'avvicendamento di diversi gruppi di lavoratori.

L'attuale tendenza globale ad una società che lavora sulle 24 ore sta di fatto determinando che sempre un maggior numero di soggetti diabetici, anche insulino-trattati, lavorino in turni e di notte.

L'esclusione del lavoratore diabetico insulino-trattato dal turno sia diurno sia notturno come criterio assoluto non deve essere preso in considerazione se ci troviamo in presenza di un soggetto altamente motivato e con un'elevata compliance alla terapia farmacologica e dietetica, certificata da valori di A1c o dallo specialista diabetologo. A questo proposito sarà importante la verifica settimanale/mensile delle glicemie (A1c). L'esclusione dai turni dovrà invece essere presa in considerazione laddove il turno non consenta regolarità di terapia e di alimentazione.

Per quanto concerne il soggetto diabetico di tipo 2 non insulino-trattato, laddove sia in compenso glicemico, non vi sono limitazioni allo svolgimento di lavori a turni e notturno, fermo restando che le attività lavorative debbono essere svolte consentendo la regolarità della terapia e dell'alimentazione. Laddove invece il lavoratore diabetico di tipo 2 non insulino-trattato non sia in compenso glicemico non dovrà svolgere turni notturni fino al ripristino dello stesso con il raggiungimento di A1c adeguata. La comunicazione del diabetologo al medico competente del ripristino del compenso sarà fondamentale. Questi diabetici di tipo 2 potranno invece, anche se non in compenso, effettuare turni diurni, se sarà garantita la possibilità di una corretta assunzione di terapia e di alimentazione.

Va comunque sottolineato la difficoltà, come alcuni studi di letteratura riportano, nei soggetti diabetici insulino-trattati nell'aver un compenso glicemico ottimale nei turnisti notturni a causa dell'irregolarità nell'assunzione della terapia insulinica e dei pasti.

Inoltre alcuni studi hanno recentemente segnalato nei soggetti che svolgevano, in particolare, lavori notturni, altera-

Tabella 1 ♦ Definizioni previste dalla normativa in relazione alle modalità di turni e dei soggetti che li effettuano.

Lavoro a turni	Qualsiasi metodo di organizzazione del lavoro anche a squadre in base al quale dei lavoratori siano successivamente occupati negli stessi posti di lavoro, secondo un determinato ritmo, compreso il ritmo rotativo, che può essere di tipo continuo o discontinuo, e il quale comporti la necessità per i lavoratori di compiere un lavoro a ore differenti su un periodo determinato di giorni o di settimane.
Lavoratore a turni	Qualsiasi lavoratore il cui orario di lavoro sia inserito nel quadro del lavoro a turni.
Periodo notturno	Periodo di almeno sette ore consecutive comprendente l'intervallo tra la mezzanotte e le cinque del mattino.
Lavoratore notturno	a) Qualsiasi lavoratore che svolga durante il periodo notturno almeno tre ore del suo tempo di lavoro giornaliero impiegato in modo normale; b) Qualsiasi lavoratore che svolga almeno una parte del suo orario di lavoro secondo le norme definite dai contratti collettivi di lavoro. In difetto di disciplina collettiva è considerato lavoratore notturno qualsiasi lavoratore che svolga lavoro notturno per un minimo di ottanta giorni lavorativi all'anno; il suddetto limite minimo è riproporzionato in caso di lavoro a tempo parziale.

zioni delle funzioni metaboliche con incremento di sovrappeso/obesità, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia (con basso colesterolo HDL) e sindrome metabolica. La mancanza però di un'adeguata valutazione del contesto lavorativo e dei suoi rischi che emerge da questi studi mette in evidenza la necessità di effettuare ulteriori ricerche per definire la patogenesi di queste alterazioni metaboliche e delle loro complicanze in particolare della malattia coronarica e del diabete di tipo 2. Questo potrebbe permettere di comprendere il ruolo dei fattori lavorativi e le strategie per la migliore gestione del lavoratore diabetico o a rischio di diventarlo.

LAVORO AD ELEVATO RISCHIO INFORTUNISTICO E DI CADUTE DALL'ALTO

Tra i soggetti che svolgono queste attività ritroviamo coloro che sono impiegati nei settori dell'edilizia e delle costruzioni e che svolgono attività che prevedono attività in quota. È bene ricordare che, come previsto dall'art. 107 del D.lgs. 81/08 si intende per lavoro in quota un'attività lavorativa che espone il lavoratore a rischio di caduta da una quota posta ad un'altezza minima di 2 metri rispetto a un piano stabile. Le conseguenze di un'attività di questo tipo, svolta non in sicurezza, possono essere la caduta dall'alto, le sollecitazioni trasmesse al corpo dall'imbracatura, la sospensione inerte del lavoratore, l'oscillazione del corpo con urto contro ostacoli, le lesioni per caduta di materiale dall'alto.

In relazione a queste attività ritroviamo tra le controindicazioni all'idoneità lavorativa il diabete in mediocre compenso o con storia di crisi ipoglicemiche ripetute. Tale situazione è riferibile a soggetti insulino-trattati o comunque in trattamento con farmaci che possono indurre ipoglicemia (es. glinidi, sulfaniluree).

Lo strumento per definire tali situazioni è la sorveglianza sanitaria che permetterà di verificare il possesso dei necessari requisiti psicofisici per la mansione. Il lavoro in quota richiede capacità di muoversi in sicurezza in situazioni difficili, capacità cognitive, di giudizio e comportamentali utili ad affrontare le situazioni, assenza di disturbi dell'equilibrio, una funzionalità dell'apparato sensitivo sufficiente, assenza di controindicazioni all'uso dei dispositivi di protezione individuali atti a proteggere il lavoratore dalle cadute dall'alto.

LAVORO AD ELEVATO DISPENDIO ENERGETICO

Il dispendio energetico viene espresso in unità metaboliche MET (1 MET = fabbisogno di ossigeno a riposo: 3.5 ml/kg/min). I lavori ad alto dispendio energetico sono quelli in cui il dispendio energetico è superiore a 6 MET. Tra questi lavori ritroviamo quelli del settore agricolo, il trasporto di carichi pesanti, il sommozzatore, il vigile del fuoco, le attività di disboscamento per citarne alcuni.

Per i soggetti diabetici insulino-trattati queste attività possono comportare un serio rischio, in particolare per l'alterazione dell'omeostasi glicemica. Infatti la disponibilità di glucosio per il fabbisogno energetico, necessario per l'attività lavorativa richiesta, è legata alla tempistica e alle dosi di insulina. Un'attività fisica impegnativa, a ridosso dell'assunzione di insulina, determina un serio rischio di ipoglicemia conseguente all'iperinsulinemia che stimola l'assorbimento e il consumo di glucosio da parte dei tessuti periferici. Al contrario l'ipoinsulinemica, a causa della mancata inibizione della neogluconeogenesi epatica e dello scarso consumo di glucosio da parte dei tessuti, durante l'esercizio fisico causa una elevata iperglicemia.

Nel soggetto affetto da diabete di tipo 2, non-insulino trattato, senza complicanze correlate al diabete e con uno stile di vita attivo, le attività ad alto dispendio energetico non sono controindicate. Al contrario dovrà essere attentamente valutata la condizione del soggetto sovrappeso, che pratica scarsa attività fisica e con ridotti valori di performance cardiovascolare o affetti da complicanze. In questi soggetti questo tipo di attività lavorativa, in particolare se prolungata nel tempo, può determinare un aumentato rischio di cardiopatia ischemica e di mortalità per tutte le cause.

LAVORO A TEMPERATURE ESTREME

Nello svolgimento delle attività lavorative l'esposizione ad alte o basse temperature possono costituire un rischio per la salute del lavoratore. In questo contesto la condizione diabetica del soggetto deve essere adeguatamente valutata sebbene vada sottolineato che una condizione di diabete di tipo 2 ben compensato non controindica l'attività lavorativa in condizione di esposizione a temperature estreme.

Per quanto riguarda le basse temperature, il soggetto diabetico insulino-trattato è a maggior rischio di sviluppare ipotermia a causa dell'ipoglicemia e della chetoacidosi a cui può andare incontro. L'ipotermia inoltre riduce la secrezione endogena di insulina, causa resistenza all'insulina esogena e una ridotta utilizzazione del glucosio e di altri substrati energetici. Di conseguenza il controllo dei valori glicemici risulta difficile nelle basse temperature e il rischio di scompenso metabolico può aumentare. Purtroppo la letteratura manca di studi epidemiologici sull'esposizione a basse temperature e gli effetti nei lavoratori diabetici. L'aspetto comunque che deve essere considerato è la difficoltà che possono incontrare i lavoratori diabetici nell'eseguire le misurazioni glicemiche necessarie se praticano la terapia insulinica. La letteratura riporta, infatti, una ridotta accuratezza di queste misurazioni alla presenza di basse temperature.

Le alte temperature possono essere rischiose per i lavoratori diabetici, in particolare a causa dell'alterazione della funzione endoteliale, spesso presente in questi soggetti. Tale condizione determina l'alterazione dei meccanismi termoregolatori con la conseguente riduzione della dissipazione del calore e quindi con un elevato rischio di sviluppare le patologie dovute alle alte temperature. Tale condizione dovrebbe essere prevenuta in qualunque soggetto diabetico permettendo allo stesso di assumere adeguate quantità di acqua e di elettroliti e di monitorare in maniera costante i livelli di glicemia.

ESPOSIZIONI A SOSTANZE CHIMICHE E DIABETE

Una recente revisione sistematica della letteratura (Leso et al. 2016) ha evidenziato come, sebbene ci siano dati positivi che supportano il ruolo diabetogeno di alcuni pesticidi e diossine presenti nello svolgimento di differenti attività lavorative, le variabili condizioni espositive, la mancanza di dati relativi al monitoraggio biologico ed ambientale degli xenobiotici occupazionali e i differenti parametri valutati non consentono ad oggi di definire uno specifico nesso di causalità tra esposizione a sostanze chimiche e la comparsa del diabete. È chiaro quindi come siano necessari ulteriori studi epidemiologici che valutino adeguatamente l'eventuale azione patogenetica delle sostanze chimiche, definiscano sia le relazioni dose-risposta sia i fattori individuali di suscettibilità che possono determinare la comparsa di patologia. Tutto questo risulta fondamentale per valutare, gestire e comunicare i rischi nel contesto lavorativo, sia per proteggere la salute dei lavoratori sia per costruire condizioni di lavoro più sane e sicure per il soggetto diabetico.

CONCLUSIONI

Nell'ambito della breve trattazione del complesso tema del diabete e lavoro abbiamo tralasciato la guida professionale e le attività che comportano la dotazione del porto d'armi. Infatti per queste attività la definizione dell'idoneità alla guida e al porto d'armi non spetta al medico competente, ma ad altre figure mediche che dovranno verificare e valutare le condizioni del soggetto.

A prescindere dalle diverse situazioni di rischio lavorativo, sarà importante che il medico competente che, come abbiamo detto, ha specifiche competenze in medicina del lavoro, e il diabetologo che conosce appieno la condizione clinica dell'individuo stabiliscano uno stretto scambio di conoscenze. Questo permetterà al medico del lavoro di poter definire, come previsto dalla normativa, l'idoneità lavorativa per i rischi che lo richiedono. Il diabetologo pertanto non si sostituirà al medico competente nella definizione del giudizio, ma lo supporterà nella conoscenza della condizione di salute del soggetto, permettendo di definire la congruità della stessa con i fattori di rischi lavorativi al quale sarà esposto.

Ulteriori studi epidemiologici sono comunque necessari per definire il ruolo dello stato di salute del soggetto diabetico nella performance lavorativa e il possibile impatto dei rischi lavorativi nella genesi della patologia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. American Diabetes Association, Anderson JE, Greene MA, Griffin JW Jr, Kohrman DB, Lorber D, Saudek CD, Schatz D, Siminerio L. Diabetes and employment. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37 Suppl 1: S112-7. doi: 10.2337/dc14-S112.
2. Costa G. Lavoro a turni e notturno. *Linee-guida SIMLII DOSSIER* 2011.

3. Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e s.m.i. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. (GU Serie Generale n. 101 del 30/4/2008 - Suppl. Ordinario n. 108).
4. Iavicoli I, Gambelunghe A, Magrini A, Mosconi G, Soleo L, Vigna L, Trevisan R, Bruno A, Chiambretti A, Scarpitta A, Sciacca L, Valentini U. Diabete e Lavoro. Documento di Consenso, Nuova Editrice Berti, Piacenza 2014: 1-90.
5. ISTAT (2014) Annuario statistico italiano 2014. Pp. 1-748 ISBN 978-88-458-1818-9.
6. ISTAT (2015): http://www.istat.it/it/files/2015/12/Occupati-e-disoccupati_ottobre_2015.pdf?title=Occupati+e+disoccupati+%28mensili%29+-+01%2Fdic%2F2015+-+Testo+integrale.pdf.
7. Leso V, Capitanelli I, Lops EA, Ricciardi W, Iavicoli I. Occupational chemical exposure and diabetes mellitus risk. *Toxicology and Industrial Health* (2016) in press.

Formazione e aggiornamento in diabetologia

Raffaella Buzzetti^{1,2}, Simona Zampetti¹, Alfonso Bellia^{3,4}, Davide Lauro^{3,4}

Dipartimento di Medicina Sperimentale, La Sapienza, Università di Roma¹; Diabetologia, Polo Pontino, La Sapienza, Università di Roma²;
Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata"³;
Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Fondazione Policlinico di Tor Vergata, Roma⁴

La formazione post-laurea in Diabetologia riveste un ruolo importante e fondamentale per la gestione complessa di questa patologia che richiede competenze specifiche e multidisciplinari. Sin con l'emanazione della Legge 115/1987 "Prevenzione e cura del Diabete Mellito" in cui si garantisce a tutte le persone con diabete l'assistenza *specialistica diabetologica*, era posta particolare attenzione all'aspetto della formazione del Medico e delle altre Professioni Sanitarie per la cura, la diagnosi e la prevenzione della patologia (1). Nel disegno di legge si promulgava l'istituzione dei servizi di diabetologia con la presenza dello Specialista in Diabetologia, secondo parametri che si basano su quella che è la densità della popolazione, istituendo Servizi di Diabetologia sia per l'età adulta che pediatrica, uno per regione. Inoltre, in questo piano si prevedevano interventi per l'opportuna preparazione del personale operante nell'unità sanitarie locali sul tema della Diabetologia, in particolare mediante l'istituzione di corsi periodici di formazione e aggiornamento. Infine, il recente Piano sulla Malattia Diabetica promulgato il 6 dicembre 2012 ha accolto le indicazioni europee per una "elaborazione di misure di sensibilizzazione dell'opinione pubblica, di prevenzione primaria e per una definizione di misure di prevenzione secondaria" (2). Nel Piano Nazionale della Malattia Diabetica si pone una particolare importanza all'adozione di un approccio gestionale globale, multisettoriale e pluridisciplinare nei confronti della malattia diabetica con uno specifico interesse ad un'adeguata formazione del personale sanitario, medico e non medico, dedicato alla gestione della patologia.

La diabetologia nasce come una branca dell'endocrinologia, che si caratterizza per la sua alta specificità e per le peculiari competenze che si devono acquisire nella gestione del diabete mellito e delle sue complicanze acute e croniche. Generalmente il diabetologo è un medico che ha sviluppato le sue conoscenze in una Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, anche se nella pratica clinica esistono alcuni medici internisti che hanno la loro attività prevalentemente orientata nel trattamento delle persone con diabete mellito e delle relative complicanze croniche e acute. Questo perché il diabete è una malattia che, quantunque rientri nel contesto delle malattie endocrino-metaboliche, ha differenti aspetti in comune con una cultura medica di tipo internistico in special modo per le sue complicanze acute e croniche. Quindi, nonostante la preparazione in diabetologia debba avere un'impostazione medica di tipo specialistico quale quella fornita dalla Specializzazione in Endocrinologia, si deve, nel contempo, avere una visione più generale dell'inquadramento diagnostico e terapeutico del paziente. Il fine del diabetologo è quello di analizzare la progressione di patologia valutando il danno d'organo, pertanto, si deve disporre di strumenti clinico-diagnostici che consentano una valutazione di primo livello delle complicanze croniche come la nefropatia diabetica, la retinopatia etc. Il diabetologo è e sarà impegnato nell'assistenza al paziente che deve però affiancarsi ad un continuo aggiornamento. È pertanto fondamentale prevedere corsi che permettano un continuo aggiornamento del diabetologo sia in ambito universitario che con l'educazione continua in medicina (ECM).

LE SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE IN AREA SANITARIA

Nella formazione post-universitaria (Fig. 1) la Diabetologia è insegnata nelle Scuole di Specializzazione in Medicina come determinato dall'ultimo decreto ministeriale n. 68 del 2015 (3).

Si ricorda che nel recente passato la Diabetologia era presente nei percorsi di formativi specialistici post-universitari in area sanitaria nella Specializzazione in Diabetologia e Malattie del Ricambio, presente dal 1980 e fino al 1992 circa; la Diabetologia era considerata una delle Discipline "principali" con una propria distinta specificità. Nella Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo si specifica che lo specialista deve avere maturato conoscenze teoriche, scientifiche e professionali nel campo della fisiopatologia e clinica delle malattie del sistema endocrino, compreso il *Diabete*. Gli obiettivi di formazione generale riguardano la statistica e la biologia con interesse all'apprendimento della metodologia di laboratorio e si basano, inoltre, sull'apprendimento delle conoscenze "fondamentali di anatomia-fisiologia, embriologia del sistema endocrino e metabolico, di biochimica degli ormoni e del metabolismo intermedio, di genetica, dei meccanismi che determinano lo sviluppo delle malattie endocrine, andrologiche e metaboliche e la patogenesi delle complicanze". Inoltre, si approfondiranno le conoscenze necessarie per la valutazione epidemiologica e per la prevenzione diagnosi e terapia delle malattie metaboliche comprendente anche il diabete e le complicanze croniche del diabete mellito. Nello specifico particolare interesse sarà rivolto alla prevenzione primaria e secondaria ed alla diagnosi delle differenti forme di diabete mellito (ad esempio il diabete infantile e in gravidanza). Si studieranno con particolare interesse e con un approccio multidisciplinare le complicanze croniche del diabete come la retinopatia e la nefropatia diabetica, le malattie cardiovascolari e le problematiche collegate agli aspetti psicosociali di questi pazienti. Il "nuovo endocrinologo" dovrà avere acquisito conoscenze specifiche nell'ambito della fisiopatologia e clinica delle malattie del sistema endocrino comprese le patologie neoplastiche e negli ambiti di specifica competenza viene individuata la Diabetologia, come parte caratterizzante e centrale della formazione nella Scuola di Specializzazione. Il futuro specialista in Endocrinologia dovrà aver eseguito almeno 200 ore di formazione in diabetologia, aver gestito personalmente

Figura 1 ♦ Formazione in Diabetologia.



almeno cinquanta pazienti con il Diabete Mellito e le altre Malattie Metaboliche e aver eseguito almeno cinquanta esami clinico-diagnostici, laboratoristici e strumentali per il diabete mellito e le sue complicanze acute e croniche.

L'insegnamento della diabetologia è previsto anche a) nella Scuola di Specializzazione in Geriatria, dove il futuro specialista dovrà aver trascorso almeno due settimane in un servizio di diabetologia; b) nella Scuola di Specializzazione in Scienze dell'Alimentazione dove fra le attività obbligatorie è previsto un approccio dietetico personalizzato per le principali patologie correlate all'alimentazione fra cui il diabete mellito e l'obesità. Lo specializzando dovrà eseguire almeno 100 interventi di cura dietetica e nutrizionale in persone con malattie dell'alimentazione fra cui il diabete mellito e l'obesità rivestono un ruolo principale; c) nella Scuola di Specializzazione in Pediatria dove, negli ambiti culturali e professionali di competenza, sono presenti anche l'endocrinologia e la diabetologia, e si recita che il futuro specialista in pediatria dovrà avere specifiche *conoscenze* nel 'diabete mellito di tipo 1, nella fisiologia dell'insulina e negli effetti metabolici della sua deficienza, nei principi di gestione del paziente diabetico pediatrico e nella conoscenza delle diverse tipologie d'insulina e, *competenze ed abilità* nella "valutazione della glicemia, della chetonemia, della glicosuria e della chetonuria in modo estemporaneo, nella gestione della chetoacidosi diabetica, nell'utilizzo degli stilo-iniettori per l'erogazione delle diverse insuline". In Italia, attualmente, sono presenti 23 sedi amministrative e 36 sedi formative per le Scuole di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo. Non in tutte le Scuole di Specializzazione è presente un percorso specifico verso la formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche. Si sottolinea, quindi, una eterogeneità nella formazione dello Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, che può essere colmata con la presenza di corsi post-specialistici. Nel Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica del 2012 si pone l'accento su possibili aree d'intervento come la realizzazione di formazione del personale sanitario coinvolto nella cura della persona con diabete, con la finalità d'individuare persone ad elevato rischio "mediante esame clinico con valutazione dei riflessi e dei polsi periferici, l'osservazione di eventuali deformità ai piedi, la presenza di calli, la valutazione con il monofilamento e il rilievo anamnestico di pregresse ulcere o amputazioni" anche per la valutazione della progressione delle complicanze croniche.

LA DIABETOLOGIA NEL SISTEMA SANITARIO

In Italia non è presente una specializzazione specifica per la Diabetologia, anche se nel decreto ministeriale del 1 gennaio 1998 (Aggiornato con i Decreti del Ministro della Sanità del 22/01/1999, del 02/08/2000, del 31/07/2002, del 18/01/2006, 19/06/2006), è indicata come disciplina "Malattie Metaboliche e Diabetologia". Questa pur non essendo presente come disciplina primaria, è affine a differenti discipline principali come l'Allergologia, la Cardiologia, l'Endocrinologia, la Genetica Medica, la Medicina Interna e le Scienze dell'Alimentazione e Dietetica. Questo rileva la complessità della Diabetologia per la sua peculiarità di essere una specializzazione multidisciplinare poiché abbraccia competenze e settori differenti, interessando molte discipline, cosiddette classiche. Il Diabete può essere considerato come la patologia paradigmatica fra le Malattie Croniche non Trasmissibili (MNCT), come lo scompenso cardiaco e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, che richiedendo delle competenze specifiche ma multidisciplinari, deve prevedere una formazione di tipo olistica e non riduzionista come è l'insegnamento delle discipline classiche. Lo "Specialista con particolari competenze in Diabetologia", quindi, può provenire da differenti settori disciplinari con competenze e formazione fra loro molto eterogenee, anche per le differenze esistenti nei percorsi formativi delle Scuole di Specializzazione. Il riscontro di questa complessità può richiedere e confermare l'esigenza di una successiva formazione post-specialistica come ad esempio i Master Universitari di I e II livello, rivolto alle persone che hanno interesse a sviluppare e/o perfezionare delle competenze nell'ambito della Diabetologia.

I MASTER UNIVERSITARI

Nella formazione post-specialistica i Master Universitari rivestono un ruolo fondamentale. I Master sono corsi post-laurea professionalizzanti che hanno l'obiettivo di arricchire e completare il percorso di studi con una formazione sia teorica, ma prevalentemente pratica. I Master, infatti, oltre alle lezioni, prevedono un'attività formativa di stage da svolgere presso strutture specialistiche in un percorso che si articola generalmente in un anno. Il Master ha un preciso

riconoscimento legale del titolo in Italia (Legge n. 127 del 15 maggio 1997 e decreto n. 509 del 3 novembre 1999 e successive modifiche) ed il valore di questo titolo è riconosciuto anche all'estero. Il Master Universitario può essere di I livello (rivolto principalmente alle professioni sanitarie e all'acquisizione di specifiche competenze) o di II livello. In questo caso, si propone di preparare professionisti laureati in Medicina e Chirurgia, eventualmente anche Specialisti, per la pianificazione e la realizzazione, con una preparazione multi specialistica, d'interventi finalizzati a ridurre l'impatto socio-sanitario della malattia diabetica e a migliorare la qualità della vita della persona con diabete. In particolare il Master fornirà le competenze necessarie per creare una moderna figura professionale in grado di prevenire e gestire il diabete, eseguendo in prima persona lo screening sia di primo livello sia di secondo livello delle complicanze croniche associate alla patologia. Oggi, si richiede una nuova figura di "diabetologo" in grado di prevenire e gestire le complicanze della malattia - con problematiche diagnostiche e terapeutiche di elevata complessità - e di coordinare sia il management dei molteplici fattori di rischio, sia i percorsi assistenziali interdisciplinari. Queste esigenze non sono ancora completamente soddisfatte dall'offerta formativa dei Corsi di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo e dalle altre offerte di formazione Specialistica in area sanitaria, che sono carenti nella formazione di figure professionali così come oggi sono richieste, vale a dire esperte in campo metabolico, ma anche con competenze specifiche in ambito pluri-specialistico. I Master possono essere considerati come dei punti importanti e specifici per la formazione in Diabetologia, in considerazione dell'offerta formativa post-laurea adesso disponibile in Italia.

IL DOTTORATO DI RICERCA

La formazione Universitaria post-laurea si articola anche nella preparazione alla ricerca scientifica di tipo biomedico che è fondamentale per poter acquisire il rigore del metodo scientifico ed avere le conoscenze necessarie per comprendere ed analizzare i meccanismi biomolecolari e fisiopatologici delle malattie. Il Dottorato Universitario, nell'ambito delle Scienze Biomediche, propone una formazione specifica nella ricerca biomedica, per avere delle figure professionali nell'ambito prevalentemente delle scienze di base, ma anche nella ricerca clinica, che possano approfondire le conoscenze dei meccanismi eziopatogenetici delle malattie. Il fine è di comprendere i meccanismi biomolecolari che portano all'insorgenza delle malattie andando a studiarne le basi molecolari, genetiche e biochimiche, con l'obiettivo di identificare nuove possibili strategie d'intervento per la prevenzione, diagnosi e cura delle malattie. Numerosi sono i Dottorati di Ricerca che propongono temi di ricerca rivolti alla Diabetologia ed, attualmente, in Italia sono presenti differenti gruppi d'eccellenza che sono riconosciuti a livello internazionale e che hanno dato un sensibile impulso alle conoscenze sui meccanismi di base della patologia. L'obiettivo della formazione dei dottorati è di avere una nuova generazione di ricercatori sia di base che clinici, che siano in grado di inserirsi nei cambiamenti che sta attraversando la biomedicina come la biologia quantitativa, la genomica, la medicina personalizzata etc., e poter sviluppare la ricerca anche di tipo traslazionale che potrà portare a comprendere i meccanismi delle malattie.

AGGIORNAMENTO IN DIABETOLOGIA

Il medico diabetologo, nel corso della sua formazione e del suo aggiornamento continuo nel tempo una volta che la sua formazione è completata, approfondisce le proprie conoscenze concernenti sia gli aspetti strettamente scientifici legati alla malattia, sia le peculiarità e le difficoltà presenti nella gestione della persona con diabete. Il diabetologo è continuamente impegnato in un lavoro duplice: da un lato nell'assistenza al paziente, dall'altro nel continuo aggiornamento sui nuovi accorgimenti terapeutici.

Un'accurata programmazione della componente "Aggiornamento" per il diabetologo è di importanza strategica al fine di poter offrire un'assistenza ottimale adeguata ai continui progressi emergenti dal progresso scientifico.

Educazione continua in Medicina

Il mantenersi aggiornato e competente risulta sempre più difficile con l'inevitabile rapido e continuo progresso della medicina e delle innovazioni tecnologiche. È per questo scopo che in tutti i Paesi del mondo sono nati i programmi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.).

Il programma nazionale di E.C.M., attivo in Italia dal 1 gennaio 2002, in base al D.lgs. 502/1992 integrato dal D.lgs. 229/1999, è un sistema di aggiornamento grazie al quale il professionista sanitario si aggiorna per rispondere ai bisogni dei pazienti, alle esigenze organizzative e operative del servizio sanitario e del proprio sviluppo professionale (4-5). L'obiettivo degli E.C.M. è quello di realizzare un sistema in grado di verificare e di promuovere, su scala nazionale, la qualità della formazione continua, anche attraverso l'opera di osservatori indipendenti e con criteri e modalità condivisi. I diabetologi, così come tutti gli operatori della salute, hanno l'obbligo deontologico di mettere in pratica le nuove conoscenze e competenze per offrire una assistenza qualitativamente utile e prendersi cura dei propri pazienti con competenze aggiornate, in modo da poter essere un buon professionista della sanità.

Dall'1 gennaio 2008, con l'entrata in vigore della Legge del 24 dicembre 2007, n. 244, la gestione amministrativa del programma di E.C.M. ed il supporto alla Commissione Nazionale per la Formazione Continua fino ad allora competenze del Ministero della Salute, sono stati trasferiti all'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) (6).

L'AGENAS è un ente di diritto pubblico istituito con l'articolo 5 del decreto legislativo del 30 giugno 1996 n. 266, dotato di personalità giuridica e sottoposto alla vigilanza del Ministero della Salute. I suoi compiti e le sue funzioni sono molteplici, ma in generale svolge un ruolo di collegamento e di supporto decisionale per il Ministero della Salute e per le regioni sulle strategie di sviluppo del Servizio Sanitario Nazionale. Con tali atti normativi sono state specificatamente trasferite all'AGENAS la gestione amministrativa del programma E.C.M. ed il supporto alla Commissione Nazionale per la Formazione Continua. Tuttavia all'AGENAS competono anche ulteriori funzioni in materia sanitaria, come ad esempio portare avanti programmi nazionali di *Health Technology Assessment* (HTA) (7).

La partecipazione ai programmi E.C.M. se da un lato è un dovere degli operatori della Sanità, d'altra parte è anche un diritto dei cittadini, che giustamente richiedono operatori il più possibile attenti, aggiornati e sensibili.

Provider e accreditamento

L'accREDITAMENTO di un provider E.C.M. è il riconoscimento da parte di un'istituzione pubblica (Commissione Nazionale per la Formazione Continua o Regioni o Province Autonome direttamente o attraverso organismi da questi individuati) che un soggetto è attivo e qualificato nel campo della formazione continua in sanità e che, pertanto, può realizzare attività formative riconosciute idonee per il sistema di formazione continua (E.C.M.) individuando ed attribuendo direttamente i crediti agli eventi formativi e rilasciando il relativo attestato ai partecipanti (8).

L'accREDITAMENTO, che si basa su un sistema di requisiti minimi considerati indispensabili per lo svolgimento di attività formative per l'E.C.M., viene rilasciato da un solo Ente "accreditante" a seguito della verifica del possesso a livello almeno accettabile di tutti i requisiti minimi previsti secondo standard definiti e con valore nazionale.

Se il Provider ha i requisiti necessari può fare una richiesta di accreditamento provvisorio, che sarà valutata dall'Ente accreditante entro sei mesi dalla domanda e consentirà, in caso di risposta positiva, l'accREDITO provvisorio del Provider stesso per 24 mesi. Successivamente per avere l'accREDITAMENTO standard esso dovrà presentare istanza all'Ente accreditante dopo 12 mesi ed entro 24 mesi dall'accREDITAMENTO provvisorio (se si tratta di un provider con attività formative pregresse di almeno 3 anni) oppure dopo 18 mesi ed entro 24 mesi dall'accREDITAMENTO provvisorio (se si tratta di un provider di nuova istituzione). A questo punto l'Ente, entro sei mesi dalla domanda, valuterà la stessa e, in caso di risposta positiva, consentirà al provider l'accREDITAMENTO standard per un massimo di quattro anni.

Ruolo del provider è di:

- garantire la effettiva partecipazione degli operatori alle attività E.C.M. (firma di frequenza, verifiche elettroniche di ingresso/uscita dalla sede di formazione, scheda di valutazione dell'apprendimento firmato dal partecipante, etc.);

- assicurare la valutazione della qualità percepita da parte dei partecipanti relativamente a ogni evento o programma.

Dopo avere accertato la partecipazione, raccolto il giudizio soggettivo di gradimento ed effettuata la valutazione dell'apprendimento del singolo partecipante, il provider deve fornire l'attestazione che l'utente ha svolto la specifica attività formativa ed ha acquisito i relativi crediti E.C.M. Al termine di ogni programma, il provider deve comunicare all'Ente accreditante ed al Co.Ge.A.P.S. elenco nominativo dei partecipanti, dei crediti ad ognuno assegnati nonché indicazione di coloro che sono stati direttamente reclutati da sponsor e la denominazione dello sponsor. Il provider è tenuto ad archiviare e conservare per cinque anni copia di tutte le documentazioni relative all'assegnazione dei crediti.

Crediti E.C.M.

I crediti E.C.M. sono indicatori della quantità di formazione e apprendimento effettuato dagli operatori sanitari in occasione di attività E.C.M. I crediti E.C.M. vengono assegnati dal provider ad ogni programma educativo che realizza secondo criteri uniformi indicati dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua sulla base del tempo, della tipologia formativa e delle caratteristiche del programma (9). La quantità di crediti E.C.M. che ogni professionista della sanità deve acquisire per un triennio è di 150 crediti E.C.M. sulla base di 50 ogni anno (minimo 25, massimo 75).

Il loro impatto dipende molto dall'uso specifico che ne viene fatto nel contesto formativo. È necessario che per ogni programma formativo E.C.M. vengano adottati metodi didattici che siano coerenti con gli obiettivi proposti; realizzati con tempi, condizioni strutturali e organizzative adeguate ed idonee attrezzature; rivolti ad un numero di partecipanti adeguato alle strutture e procedure utilizzate; gestiti da persone competenti del metodo didattico utilizzato.

Nella normativa per E.C.M. sono entrate a pieno titolo varie modalità attraverso le quali i professionisti della salute possono sviluppare il loro percorso formativo.

I metodi e le tecniche didattiche utilizzate in un programma formativo per l'E.C.M. sono diversi; l'E.C.M. si può avvalere di:

Formazione residenziale

La formazione residenziale (RES) è l'attività didattica che prevede la presenza in aula del discente e comprende l'aggiornamento professionale, attraverso attività finalizzate a migliorare le competenze, le abilità cliniche e le conoscenze tecniche. La RES deve essere realizzata in una sede adeguatamente predisposta ed idonea per spazi e strumenti. Rientrano in questa tipologia: convegni, simposi, seminari, congressi, workshop, tavole rotonde.

Formazione a Distanza

La formazione a distanza (FAD) è un'attività formativa capace di abbattere le barriere spazio-temporali della didattica tradizionale; attraverso il notevole sviluppo delle tecniche informatiche e digitali consente la comunicazione con interlocutori localizzati in sedi diverse, permettendo al fruitore di partecipare in tempi differenti da quelli in cui opera il docente, ed evitando nel contempo la mobilità del personale.

La completa autonomia nella scelta del luogo e dei tempi da dedicare alla formazione è il vantaggio fondamentale che tale metodologia offre. È possibile una fruizione individuale o a gruppi dei percorsi formativi e pertanto si distinguono nella FAD almeno tre principali tipologie:

- *la classe virtuale*: centrata sul docente che utilizza il tradizionale metodo di insegnamento frontale, anche se la lezione è trasmessa a distanza e a molteplici pubblici non solo contemporaneamente ma anche in tempi diversi;
- *l'apprendimento collaborativo in rete*: centrato sul gruppo dei pari, i quali condividono in rete conoscenze, esperienze e competenze;
- *l'autoapprendimento integrato da sistemi di supporto* (cartacei, telematici, informativi, etc.): centrato sull'allievo il quale utilizza materiali durevoli opportunamente predisposti, seguendo un proprio percorso temporalmente individualizzato, con o senza la guida e il supporto di un tutor.

Formazione sul campo

La formazione sul campo (FSC) si caratterizza per l'utilizzo, nel processo di apprendimento, delle strutture sanitarie, delle competenze dei professionisti impegnati nelle attività cliniche e assistenziali e delle occasioni di lavoro.

Questa modalità di formazione include anche la partecipazione ad attività di ricerca e a commissioni e gruppi di miglioramento; l'apprendimento che ha luogo nel corso di tali attività è contraddistinto da un elevato livello di interattività.

Sono compresi nella FSC le seguenti quattro tipologie:

- *Training individualizzato*: attività nella quale il partecipante, in modo attivo, acquisisce nuove conoscenze, abilità e comportamenti utili all'orientamento, alla conoscenza e/o all'esecuzione di attività specifiche.
- *Gruppi di miglioramento*: attività multiprofessionali e multidisciplinari organizzate all'interno del contesto lavorativo con la finalità della promozione della salute, del miglioramento continuo di processi clinico-assistenziali, gestionali o organizzativi.
- *Attività di ricerca*: la collaborazione attiva a inchieste o studi finalizzati a ricercare nuove conoscenze rispetto a determinanti della salute, delle malattie e dell'organizzazione. Tale ricerca può assumere diverse forme: empirica (osservazio-

nale), analitica, sperimentale, teorica e/o applicata. Sono incluse anche le sperimentazioni/valutazioni assistenziali e organizzative.

– *Audit clinico e/o assistenziale*: l'attività condotta da professionisti sanitari con la finalità di migliorare la qualità, la sicurezza e gli esiti dei processi clinico-assistenziali attraverso una revisione sistematica e strutturata (tra pari o con supervisore).

Altre forme di E.C.M.

Per completare il quadro delle modalità attraverso cui un operatore sanitario può sviluppare il proprio percorso di formazione continua, è importante riconoscere anche formalmente le attività di docenza e di tutoraggio in programmi E.C.M., la presentazione di relazioni e comunicazioni in consessi scientifici e l'attività scientifica e di ricerca, inclusa la pubblicazione di lavori scientifici. Rientrano in questo ambito perché sono indicatori, e anche strumenti, efficaci di crescita culturale e, quindi, di apprendimento.

La Società Italiana di Diabetologia: provider E.C.M.

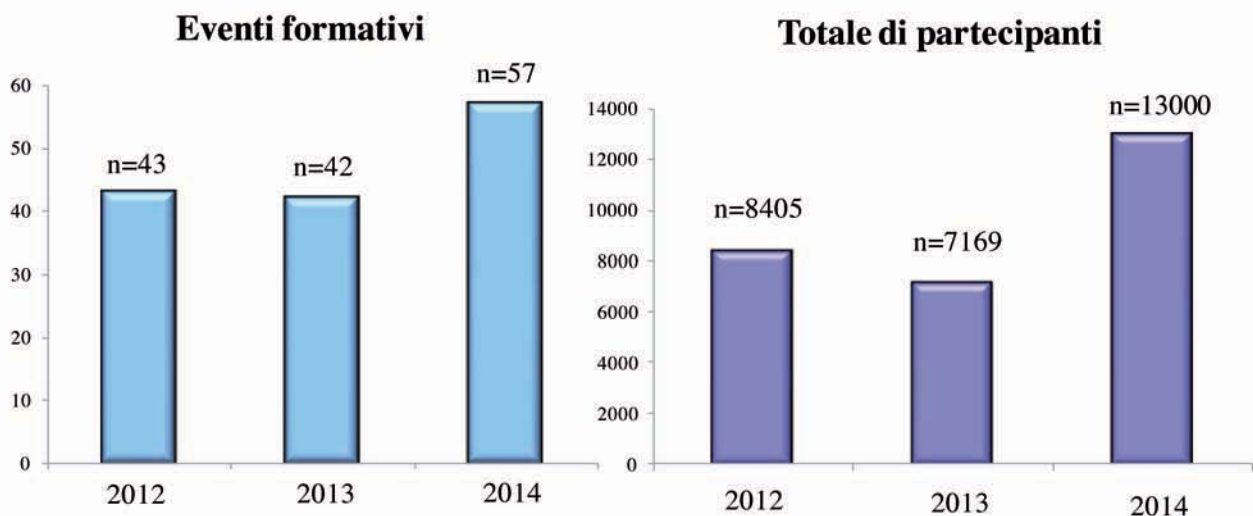
La Società Italiana di Diabetologia (SID), con circa 2.000 professionisti iscritti, promuove sul territorio la prevenzione, la diagnosi e la cura del diabete mellito. La SID, svolgendo attività di formazione permanente in campo diabetologico e metabolico, si occupa della formazione dello specialista e delle figure professionali non mediche dedite alla cura della persona con diabete, ed inoltre della qualificazione e dell'aggiornamento professionale dei soci, professionisti e ricercatori con interesse per la Diabetologia e le Malattie Metaboliche tramite la realizzazione di programmi annuali di attività formativa di E.C.M. La SID ha ricevuto l'accreditamento provvisorio come provider E.C.M. il 14 luglio 2010 e l'accreditamento standard il 4 dicembre 2012.

REPORT E STATISTICHE 2012-2015

I report e le statistiche sono completate sino all'anno 2014, per l'anno 2015 sarà possibile un'analisi completa al termine del primo semestre del 2016.

Nella Figura 2 sono riportati il numero totale di eventi formativi, organizzati dalla SID durante il triennio 2012-2014, e il numero dei partecipanti con o senza l'assegnazione di crediti.

Figura 2 ♦ Numero di eventi formativi e totale di partecipanti nel triennio 2012-2014.



In veste di Provider accreditato, la SID nel triennio 2012-2014 ha promosso n=142 (n=43, n=42 e n=57 rispettivamente) eventi formativi che hanno trattato, a 360 gradi, ogni possibile tematica della diabetologia e del metabolismo dalla epidemiologia e classificazione, alla patogenesi, alla fisiopatologia, alla diagnosi del diabete e delle sue complicanze acute e croniche, alla clinica sempre facendo riferimento alle pubblicazioni scientifiche più recenti. Pochi settori della medicina hanno assistito ad un cambiamento epocale nella terapia come la diabetologia, con l'entrata in commercio negli ultimi anni di nuove molecole per il trattamento della malattia. L'offerta formativa di SID ha fatto registrare un notevole incremento, negli ultimi anni, per venire incontro alla sempre più sentita esigenza da parte dei diabetologi di apprendere la farmacocinetica, l'efficacia in termini di controllo metabolico, gli effetti pleiotropici dei nuovi farmaci. L'interattività dell'attività formativa ha sempre permesso una proficua discussione su argomenti clinici e di terapia.

Nel corso del triennio 2012-2014 sono stati organizzati dalle sezioni regionali della SID n=31 (n=8, n=9 e n=14 rispettivamente) convegni e congressi in ambito territoriale.

Di seguito sono riportati in dettaglio i dati relativi all'anno 2014: RES=52, FAD=3, FSC=2. In tale anno hanno partecipato alla formazione SID oltre 10.000 discenti, e inoltre più di 3.000 persone in qualità di "uditori" senza l'accREDITAMENTO di crediti formativi.

Oltre l'80% degli iscritti, ad almeno uno degli eventi formativi, apparteneva alla professione medica (Fig. 3).

Nella Figura 4 sono riportate le percentuali di medici specialisti, suddivisi in base alla tipologia di specializzazione; il 26% è risultato specialista in Endocrinologia ed il 12% in Medicina Interna. Inoltre, circa l'8% dei discenti era rappresentato da un medico di Medicina Generale, gli specialisti in geriatria e pediatria erano ugualmente rappresentati con il 7% degli iscritti.

I programmi E.C.M., prevedono la valutazione del gradimento dei partecipanti, al termine di ogni singolo evento formativo come requisito assegnato al provider per l'adeguamento alle norme di accREDITAMENTO. Nel corso del 2014 sono stati erogati 10.504 questionari di gradimento. L'analisi dei dati raccolti ha mostrato che il 99% dei discenti ha ritenuto più che soddisfacente la rilevanza degli argomenti trattati rispetto alla propria esigenza di aggiornamento (Fig. 5). Per quanto concerne la qualità educativa e l'utilità degli eventi per la propria formazione e aggiornamento oltre il 40% dei discenti le hanno valutate come eccellenti.

Figura 3 ♦ Percentuale di iscritti ai programma formativi (FAD-RES-FSC) organizzati dalla SID nell'anno 2014 suddivisi per professione.

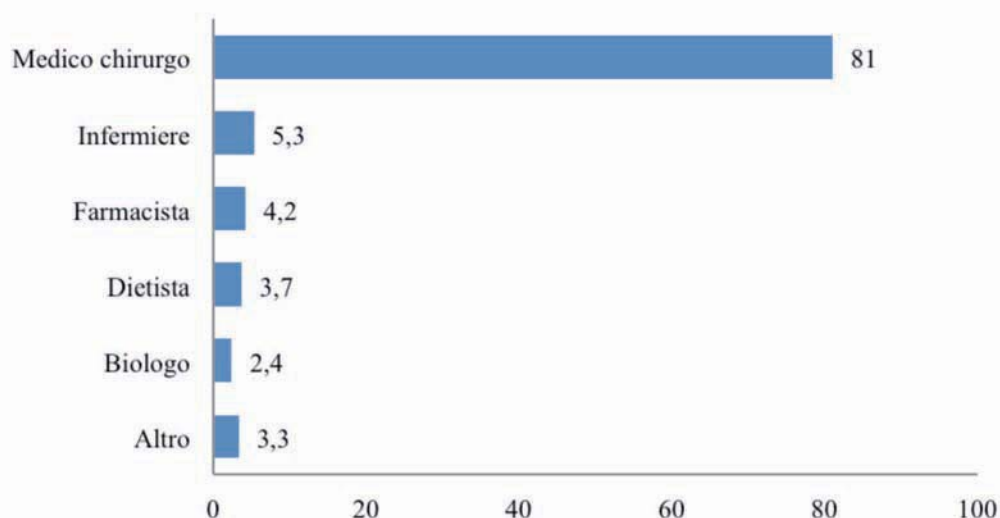


Figura 4 ♦ Percentuale di medici specialisti iscritti ai programmi formativi (FAD-RES-FSC) organizzati dalla SID nell'anno 2014 e suddivisi in base alla tipologia di specializzazione.

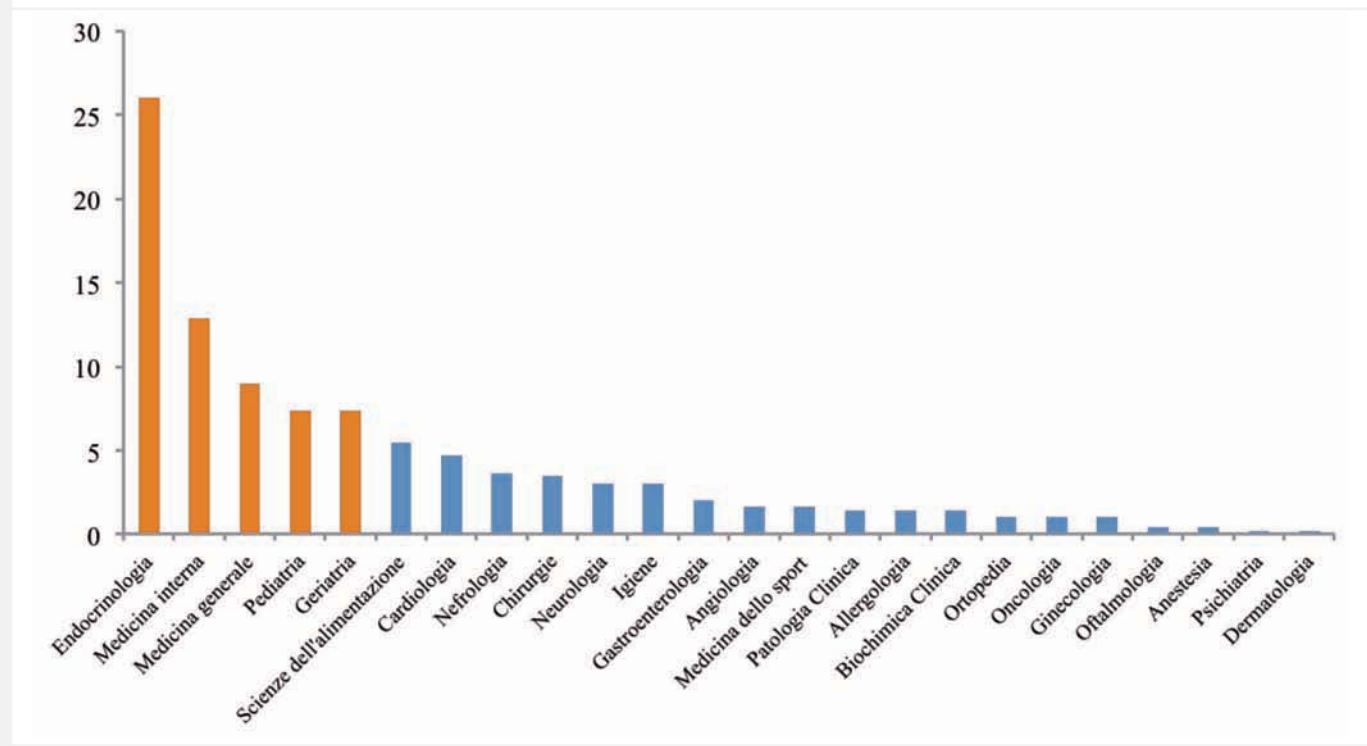
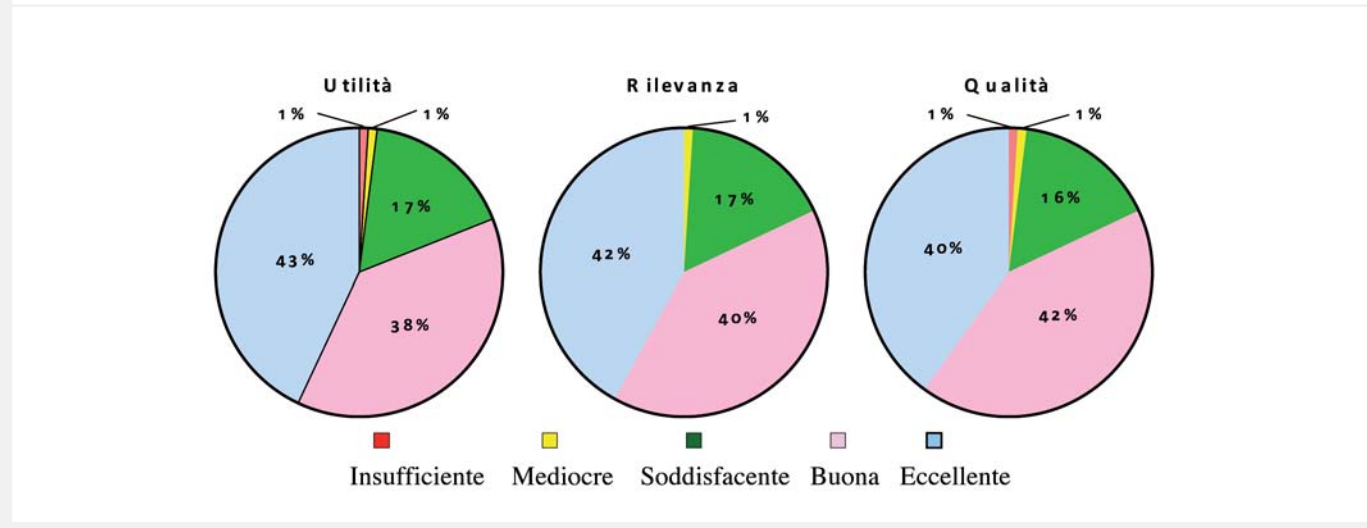


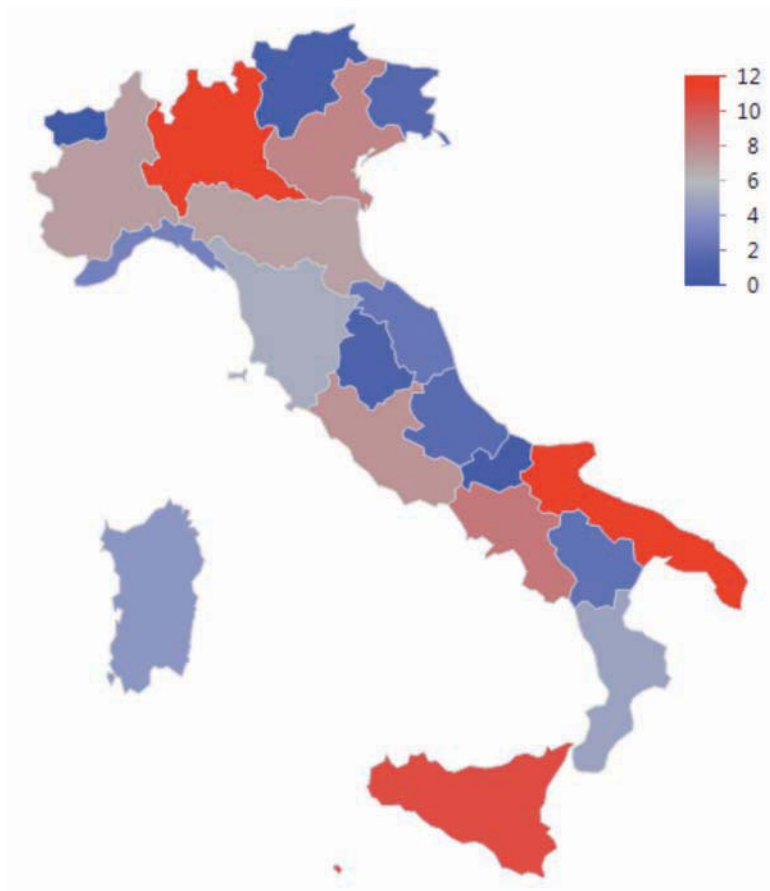
Figura 5 ♦ Indice di gradimento dei discenti ai programmi formativi (FAD-RES-FSC) organizzati dalla SID nel 2014.



Nel corso dell'anno 2015 si è avuto un incremento significativo del numero di eventi formativi (FAS, RES, FSC) organizzati raggiungendo il numero di 79 con un totale di circa 15.000 iscritti. Alcuni dati sono tuttora in valutazione.

Per il periodo 2015-2016 sono stati progettati n=7 corsi FAD, con incremento significativo rispetto agli anni precedenti. Questa tipologia di FAD ha fatto registrare pertanto un incremento del 66% rispetto all'anno 2014. Attualmente il numero totale degli iscritti ai corsi FAD è pari a n=7.464. La maggior parte degli iscritti, proviene dalle regioni Lombardia e Puglia, con quasi il 12% degli iscritti, a seguire la Campania e il Veneto con circa l'8%. Per ultimi Valle d'Aosta, Molise e Trentino con meno dell'1% degli iscritti (Figura 6).

Figura 6 ♦ Percentuale degli iscritti ai corsi FAD organizzati dalla SID per 2015-2016 suddivisi per regione.



BIBLIOGRAFIA

1. Legge 115/1987 “Prevenzione e cura del Diabete Mellito” <http://www.siditalia.it/informazione/legislazione-italiana/category/8-guida-alla-legislazione>.
2. Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica 6 dicembre 2012. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf.
3. Decreto Interministeriale 4 febbraio 2015 n. 68 Riordino scuole di specializzazione di area sanitaria <http://attiministeriali.miur.it/anno-2015/febbraio/di-04022015.aspx>.
4. Decreto Legislativo n. 502/1992.
5. Decreto Legislativo n. 229/1999.
6. Legge n. 244 24 dicembre 2007.
7. AGENAS ECM: <http://ape.agenas.it/ecm/ecm.aspx>.
8. Accredimento Provider: <http://ape.agenas.it/provider/provider-login.aspx>.
9. http://ape.agenas.it/documenti/ACC._19_APRILE_2012_regolamento.pdf.

La ricerca scientifica italiana in diabetologia

Stefano Del Prato

Presidente Fondazione Diabete Ricerca – Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e Università di Pisa

Negli ultimi anni la cura del diabete mellito ha visto la comparsa di nuove opportunità di terapia farmacologica non tanto caratterizzate da maggiore efficacia ma soprattutto da migliore sicurezza (1). La proliferazione di nuovi farmaci – sono oltre 10 le classi di farmaci oggi disponibili per la terapia del diabete – altro non è che il risultato di un'accresciuta conoscenza dei meccanismi che stanno alla base della perdita della omeostasi glucidica e della progressione della malattia (2). La diabetologia rappresenta un tipico esempio di come ricerca e impatto sulla cura e, quindi, sulla qualità di vita del paziente vadano di pari passo. Basti pensare all'insulina. L'insulina è stato il primo ormone estratto da tessuti e impiegato nella cura di una patologia umana, il primo ormone a essere prodotto con la tecnica del DNA ricombinante, il primo ormone la cui sequenza aminoacidica è stata modificata al fine di adeguarne le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica per una migliore terapia sostitutiva (3). Le insuline umane modificate (gli analoghi dell'insulina) sono ormai farmaci di uso comune che non fanno nemmeno più pensare agli anni di ricerca e di sperimentazione che ne hanno permesso la formulazione e la produzione su vasta scala.

Ovviamente la ricerca diabetologica non si è limitata alla definizione di terapie più moderne ma è andata chiarendo via aspetti di fisiopatologia, di biologia molecolare, di genetica e di epidemiologia e dei tanti aspetti che la diabetologia comprende. In questo continuo lavoro fatto di piccoli passi, di intuizioni, di errori, di conquiste è ben riconoscibile l'impronta e il contributo della comunità diabetologica italiana, una comunità vivace e attiva, integrata nell'ambito delle scienze endocrine e metaboliche. Il valore della ricerca di questo settore meglio si può comprendere analizzandolo nella prospettiva della "competizione" scientifica mondiale. A tal fine vale, la pena, prima di scendere nel dettaglio dello stato di salute della ricerca diabetologica italiana, ricapitolare volume e valore della ricerca scientifica italiana nel suo complesso.

LA RICERCA BIOLOGICA E MEDICA IN ITALIA

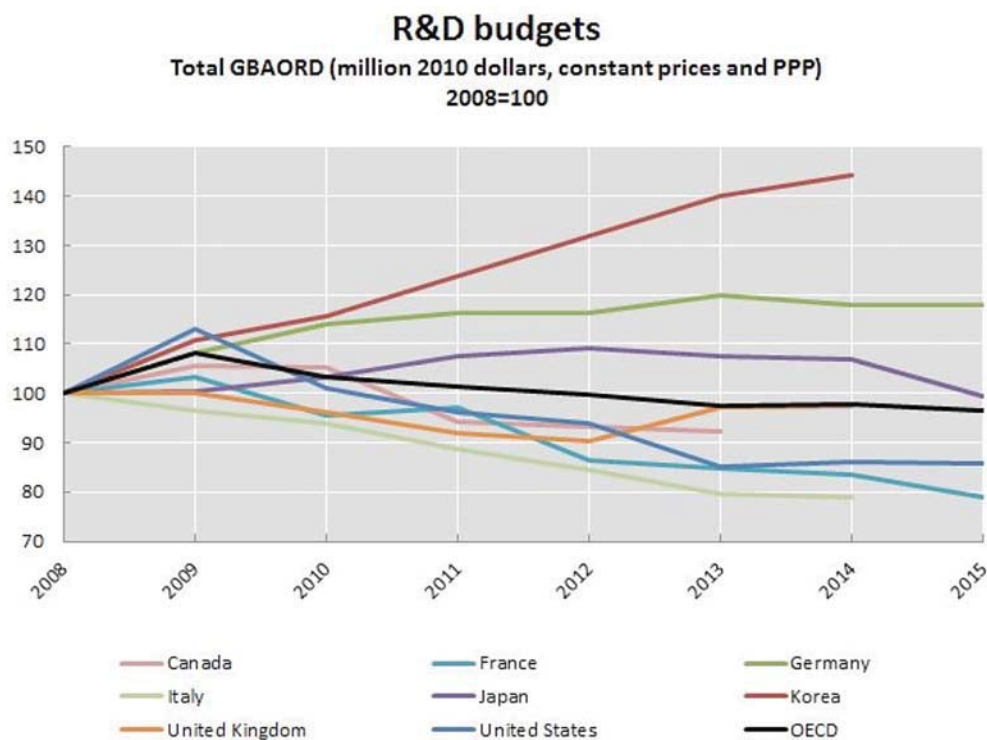
A livello mondiale la produzione scientifica complessiva e per settore viene monitorata e regolarmente riportata in riviste specializzate come SCImago (4). Secondo gli ultimi dati pubblicati in rete (4) l'Italia si colloca, in termini di numero di documenti scientifici prodotti nel periodo 1996-2014, all'8° posto su scala mondiale dietro a Inghilterra, Germania e Francia e davanti alla Spagna (Figura 1). Peraltro, se si considera il livello di citazione del prodotto scientifico, un parametro di valore del prodotto stesso, il nostro Paese sale di una posizione ponendosi al 7° posto della classifica mondiale (5).

L'exploit scientifico di un Paese è il risultato di un complesso cocktail di fattori: investimenti, personale coinvolto nella ricerca, propensione alla ricerca stessa, livello di educazione, popolazione generale, etc... Molti di questi aspetti, nonostante la lusinghiera posizione nella classifica mondiale del nostro paese, rimangono carenti. Ad esempio, gli investimenti in ricerca e sviluppo, sia pubblici che privati, sono ben al di sotto della media OCSE. Rispetto a un investimento medio del 2.4% del PIL dei paesi OCSE, l'Italia ha investito il 30% in meno (1.2%) con un progressivo, costante e preoccupante calo dal 2008 ad oggi (6) (Fig. 2).

Figura 1 ♦ Classifica riguardante la produzione scientifica 1996-2014 secondo SCImago. L'Italia si colloca all'8° posto su scala mondiale per quanto riguarda il numero complessivo di documenti prodotti, ma la 7° posizione se ne valuta il grado di citazione (H-index) (5).

	Country	Documents	Citable documents	Citations	Self-Citations	Citations per Document	H index
1	United States	8.626.193	7.876.234	177.434.935	83.777.658	23,36	1.648
2	China	3.617.355	3.569.652	19.110.353	10.462.121	7,44	495
3	United Kingdom	2.397.817	2.103.145	44.011.201	10.321.539	21,03	1.015
4	Germany	2.176.860	2.045.433	35.721.869	9.141.181	18,50	887
5	Japan	2.074.872	2.008.410	27.040.067	7.619.559	13,79	745
6	France	1.555.629	1.468.286	24.700.140	5.516.943	17,95	811
7	Canada	1.227.380	1.134.588	22.152.666	4.136.384	21,40	794
8	Italy	1.200.448	1.117.013	18.019.464	4.186.908	17,52	713
9	India	998.544	944.632	6.989.150	2.409.025	9,61	383
10	Spain	952.099	884.670	12.628.097	3.068.362	16,14	591
11	Australia	890.458	809.027	13.772.961	2.947.945	19,49	644
12	South Korea	739.229	719.338	7.063.429	1.528.443	12,38	424
13	Russian Federation	701.029	689.095	4.289.618	1.273.073	6,50	390
14	Netherlands	681.804	628.678	14.278.721	2.321.446	24,56	694
15	Brazil	598.234	573.988	5.036.027	1.699.530	11,73	379
16	Switzerland	493.857	460.824	10.872.269	1.458.098	26,10	686
17	Taiwan	491.560	477.442	4.790.230	1.075.153	12,17	331
18	Sweden	460.607	433.674	9.417.604	1.448.940	23,21	614
19	Poland	431.016	418.917	3.491.958	901.545	9,57	371
20	Turkey	390.874	368.197	2.938.841	737.423	9,79	266

Figura 2 ♦ Andamento del finanziamento per Ricerca e Sviluppo nel periodo 2008-2014 (6).



Non è certo messo meglio l'investimento privato che, rispetto alla media comunitaria, è pari al solo 50% (6) con un'immediata ripercussione sulla percentuale degli addetti alla ricerca che, nel nostro paese, non supera i 4.2 addetti per 1.000 persone impiegate rispetto al 7 per 1.000 dell'Europa a 27 Stati (7).

La stessa educazione e formazione alla ricerca, che dovrebbe essere uno dei compiti primari della formazione universitaria, è da tempo in sofferenza nel nostro Paese. Nel 2008, quando i tempi erano considerati relativamente più favorevoli, la spesa per la formazione universitaria italiana era inferiore all'1% del PIL, cioè il 60% in meno rispetto agli Stati Uniti e il 35% in meno rispetto alla media Europea (8). Le polemiche riguardanti l'ultimo finanziamento (92 milioni di Euro in totale) per i Progetti di Rilevanza Nazionale (PRIN) non testimoniano di segni di ravvedimento in questa direzione. Nonostante questo clima sicuramente meno favorevole rispetto ad altri Paesi la posizione dell'Italia in ambito di produzione scientifica, come ricordato, evidenzia una situazione ben più rosea. Ma non è tutto oro quello che luccica, perché se il numero e la qualità dei documenti scientifici prodotti viene normalizzata per la popolazione l'Italia scivola, rispettivamente al 17° e 19° posto della classifica mondiale, suggerendo come la ricerca venga ancora vista come una attività elitaria.

In questa peculiare situazione la ricerca medica riveste, comunque, un ruolo di rilevanza primaria rendendo conto da sola di quasi un quarto della produzione scientifica globale italiana (9).

LA RICERCA ITALIANA NEL SETTORE ENDOCRINO-METABOLICO

Come illustrato in Fig. 3, la produzione scientifica medica rappresenta la fetta principale della produzione scientifica complessiva (9). Una attenta osservazione della figura mostra anche come nel periodo 1996-2014 il volume di questa produzione scientifica ha subito una certa flessione. Infatti, il contributo della ricerca medica che 20 anni fa rendeva conto del 25.9% della produzione totale è scesa, nel 2014, al 20.3%. Questa contrazione non riguarda però l'attività scientifica in ambito endocrino-metabolico che, al contrario, nello stesso intervallo di tempo, è cresciuta del 130% circa, superando in termini di valori assoluti ambiti quali la nefrologia e, in termini di crescita percentuale (4), la cardiologia e la gastroenterologia

In linea con queste osservazioni sono le recenti valutazioni ANVUR che pongono il settore endocrino-metabolico tra le 3 discipline top assieme all'ematologia e alla gastro-enterologia.

Quel che però più ci interessa è l'impatto della produzione scientifica endocrino-metabolica nella competizione internazionale, un impatto, quello italiano, davvero di elevatissimo livello. La produzione italiana nel settore "Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo" si colloca, secondo i dati più recenti riportati in SCImago (4), sia per volume di prodotti che per valore di H-index, al 3° posto, dietro solo a Stati Uniti e Inghilterra e sopravanzando tutti gli altri Paesi Europei (10) (Figura 3).

LA RICERCA ITALIANA IN DIABETOLOGIA

La ricerca diabetologica italiana contribuisce in modo rilevante al posizionamento internazionale della produzione scientifica del settore endocrino-metabolico. La ricerca diabetologica si svolge prevalentemente in una cinquantina di Centri, in prevalenza universitari, diffusi su tutto il territorio nazionale e operanti in vari settori di specifico interesse. La Figura 5 serve solo a fornire una mappatura indicativa della distribuzione di questi centri e di alcuni dei loro precipi interessi pur non dovendo essa essere necessariamente considerata esaustiva.

Questi centri impiegano circa 150 ricercatori di ruolo e altri 350 addetti alla ricerca, molti dei quali con posizione precaria. In pratica, una decina di ricercatori per gruppo ognuno caratterizzato da una vivace attività scientifica come dimostra la produzione scientifica degli ultimi anni. Secondo una recente indagine della Società Italiana di Diabetologia, questa produzione è cresciuta, negli ultimi 15 anni, del 500% e nel solo 2013 il numero di articoli censiti su PubMed è stato di oltre 450. La produzione investe un po' tutti i campi della ricerca in diabetologia. Più in dettaglio, gli articoli sul diabete tipo 2 rappresentano un numero pressoché doppio rispetto a quelli sul tipo 1. Di particolare rilievo è la produzione riguardante le complicanze della malattia diabetica e in particolare la malattia cardiovascolare oltre a un numero rilevante di trials clinici, studi di fisiopatologia, biologia molecolare, genetica...

Figura 3 ♦ Produzione scientifica italiana 1996-2014 per area di ricerca (10).

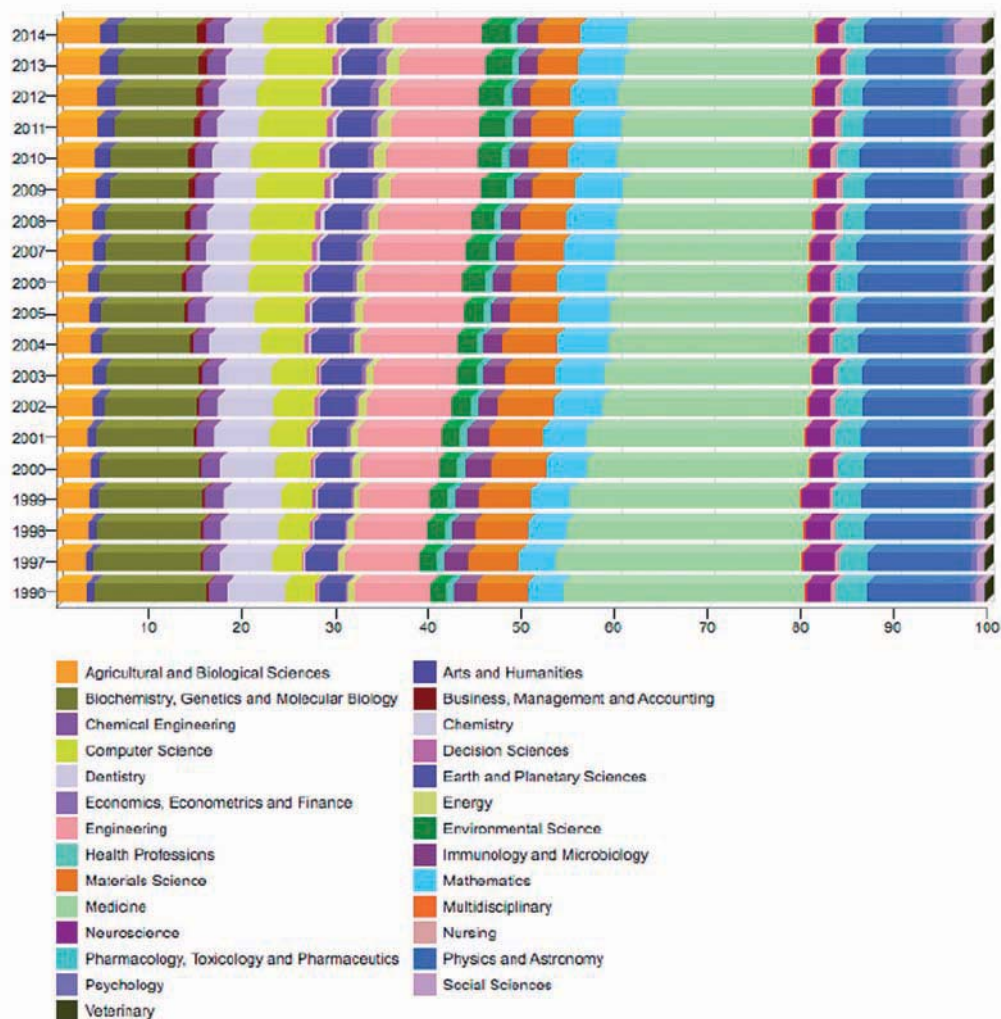


Figura 4 ♦ Classifica della produzione scientifica delle prime 10 nazioni livello mondiale nel settore Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo (10).

(http://www.scimagojr.com/countryrank.php?area=27006&category=27126®ion=all&year=all&order=it&min=0&min_type=it. Accesso del 30 marzo del 2016).

	Country	Documents	Citable documents	Citations	Self-Citations	Citations per Document	H index
1	United States	83.014	75.930	2.593.311	1.165.804	35,64	401
2	United Kingdom	26.770	23.567	765.469	160.241	31,86	252
3	Italy	19.917	18.069	461.170	95.419	26,42	207
4	Japan	19.137	18.036	379.600	91.684	20,93	178
5	Germany	18.264	16.789	435.300	88.091	27,95	205
6	France	14.372	13.423	351.071	59.943	26,77	193
7	Canada	12.142	11.316	348.002	60.596	34,85	205
8	Spain	9.704	8.737	170.351	34.612	20,53	142
9	Australia	9.384	8.579	295.137	46.056	38,79	185
10	Netherlands	8.663	8.105	271.426	40.144	37,38	177

Figura 5 ♦ Distribuzione geografica dei principali centri di ricerca diabetologica in Italia e loro principali aree di interesse scientifico.



Una diabetologia, quindi, apparentemente “sana” che ancora una volta sembra volere rafforzare l’abusato concetto del “paradosso italiano”: poche risorse ma ottimi risultati. In effetti, la ricerca diabetologica italiana accede a finanziamenti pubblici relativamente modesti che rendono conto di un finanziamento pubblico medio di poco superiore a 80.000 Euro per centro di ricerca per anno come dettagliato in Fig. 6.

Figura 6 ♦ Fonte e distribuzione media dei finanziamenti per gruppo di ricerca diabetologica in Italia nel periodo 2003-2012. Fonte Indagine della Società Italiana di Diabetologia 2014.

Fonte dei finanziamenti	Tutti i gruppi in 10 anni	Per gruppo in 10 anni	Per gruppo per anno
EU/USA	15.800.000	315.000	31.500
MIUR	10.500.000	210.000	21.000
Regioni	5.500.000	110.000	11.000
Ministero Salute	5.500.000	110.000	11.000
Ateneo	4.200.000	85.000	8.500
TOTALE	41.500.000	830.000	83.000

Un'altra quota di finanziamento viene erogato dall'industria farmaceutica per la sperimentazione del farmaco e, in minor misura, per studi iniziati dall'investigatore (*Investigator Initiated Studies*), anche noti come studi *non profit*.

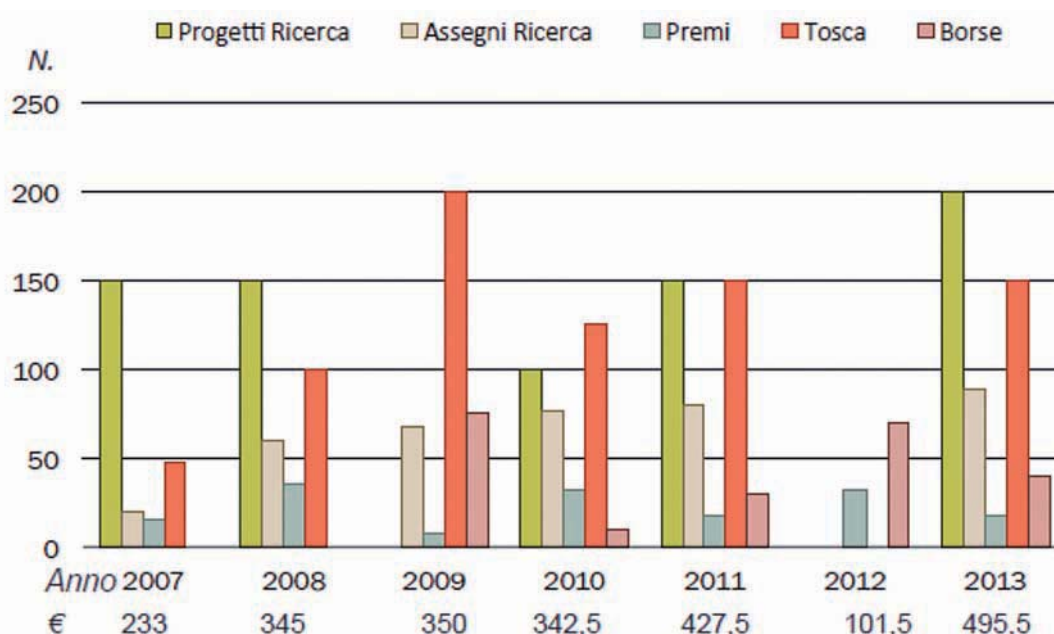
Gli ultimi dati relativi alla sperimentazione clinica dei medicinali sono stati presentati dal 13° Rapporto Nazionale redatto dall'Agenzia del Farmaco (AIFA) (11). Non è facile scorporare da questo rapporto le voci relative alle sperimentazioni cliniche in ambito diabetologico ma alcune considerazioni sembrano comunque possibili. Nel 2013 le sperimentazioni in ambito endocrinologico sarebbero state solo 12 (2.1% del totale) ma questo dato è sicuramente sottostimato perché non include, ad esempio, studi di outcome cardiovascolare nel diabete che negli ultimi anni hanno visto un profuso impegno della nostra diabetologia. Peraltro, questa stessa analisi suggerisce un certo grado di sofferenza poiché il numero complessivo di sperimentazioni è passato da 761 nel 2009 a 583 nel 2013 con una consensuale contrazione delle sperimentazioni *non profit* a favore di quelle *profit* (80 vs. 20%) (11). Questa contrazione risente ovviamente, del momento economico non favorevole ma riflette anche un sistema ancora troppo lento rispetto ai tempi che la competizione internazionale ormai impone per l'approvazione e implementazione della ricerca clinica. È interessante, a questo proposito, notare come proprio uno studio sostenuto dalla Società Italiana di Diabetologia, lo studio TOSCA.IT (vedi più avanti) sia stato preso a modello per un'analisi e verifica di questi tempi dimostrando come il sistema rimanga lungi dall'essere performante (12).

In conclusione, una ricerca diabetologica nel complesso vivace ma che si dibatte in una situazione di estrema fragilità tale da imporre la ricerca di fonti di finanziamento alternative. In questa situazione anche le Società Scientifiche possono svolgere un ruolo così come la Società Italiana di Diabetologia da tempo sta cercando di fare.

IL RUOLO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA NEL SOSTEGNO ALLA RICERCA

La Società Italiana di Diabetologia, da sempre, ha avuto tra i suoi obiettivi istituzionali il supporto alla ricerca ponendo in essere a una serie di iniziative e, soprattutto, di investimenti *ad hoc*. Queste iniziative includono la promozione della ricerca mediante i premi istituzionali (Premio Alcmeone per l'eccellenza scientifica, Premio Giovani Ricercatori, Premio Umberto Di Mario, Premio Celso alla carriera scientifica), il finanziamento su base competitiva di progetti di ricerca, la promulgazione di borse di studio e di assegni di ricerca... Queste attività sono riassunte e quantificate nella Figura 7

Figura 7 ♦ Finanziamenti per le attività concernenti la ricerca erogate dalla Società Italiana di Diabetologia e/o dalla Fondazione Diabete Ricerca nel periodo 2007-2013.



dalla quale si può evincere come dal 2007 al 2013 la Società Italiana di Diabetologia ha investito circa 2.5 milioni di Euro cifra che con le manovre più recentemente messe in atto dalla Fondazione Diabete Ricerca ha ormai largamente superato i 3 milioni di Euro.

L'analisi della figura mette in luce anche l'impegno della Società nel sostegno diretto di programmi di respiro nazionale. Lo studio *Thiazolidinediones or Sulfonylureas and cardiovascular Accidents. Intervention Trial* (TOSCA) è l'ultimo di questi esempi e rimane ormai l'unico trial di outcome cardiovascolare non sostenuto dall'industria e per questo motivo più volte indicato come esempio di ricerca indipendente in letteratura (13). Lo studio, co-finanziato da AIFA, ha reclutato oltre 3.000 pazienti con diabete tipo 2 in fallimento terapeutico con metformina randomizzati all'associazione con una sulfonilurea o con pioglitazone al fine di confrontarne gli outcome cardiovascolari. Lo studio è ancora in corso ma ha già prodotto 4 pubblicazioni su riviste recensite (14-17).

TOSCA è comunque l'esempio più recente di altri programmi di ampio respiro. Lo studio *Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes - Italy* (MIND-IT) ha coinvolto 9 tra i maggiori centri diabetologici distribuiti su tutto il territorio nazionale (Torino, Piacenza, La Spezia, Pavia, Carrara, Pisa, Perugia, Roma, Bari) e ha comportato l'arruolamento di circa 2.000 pazienti con diabete di tipo 2. L'obiettivo dello studio era, in una prima fase, di descrivere la gestione e il trattamento della malattia diabetica in Italia e il grado di applicazione delle linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Lo studio prevedeva poi di valutare l'effetto sul compenso glico-metabolico e soprattutto sugli eventi cardiovascolari, di un intervento intensivo, attuato mediante modifiche dello stile di vita ed un uso appropriato di farmaci, che mirava alla correzione ottimale delle glicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare. I risultati pubblicati (18, 19), mostrano come l'aderenza alle indicazioni dettate dalle linee guida sulla gestione del diabete nella pratica clinica in Italia è scarsa, in quanto solo il 5% dei pazienti raggiunge tutti gli obiettivi indicati dalle linee guida, mentre più della metà presenta contemporaneamente almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare non controllati.

GENFIEV (*GENetica, Fisiopatologia ed EVoluzione del diabete tipo 2*) è uno studio multicentrico italiano il cui obiettivo è di identificare le caratteristiche genotipiche e fenotipiche dei soggetti a rischio di sviluppare diabete tipo 2. Nell'arco di 3 anni (dal 2003 al 2005) sono stati arruolati nello studio GENFIEV 1.017 soggetti (589 donne e 428 uomini), indirizzati dal medico di Medicina Generale ai Centri Diabetologici partecipanti allo studio perché ritenuti ad alto rischio di DM2 secondo uno screening opportunistico. I soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG = *Impaired Fasting Glucose*) o alterata tolleranza ai carboidrati (IGT = *Impaired Glucose Tolerance*), arruolati nello studio, sono stati seguiti per 6 anni per stimare il tasso di conversione verso DM2 e identificare i soggetti a maggior rischio di progressione e quali sono i meccanismi fisiopatologici responsabile di tale conversione. Lo studio ha sinora prodotto 5 articoli su riviste internazionali (20-24) oltre a varie comunicazioni a congresso.

L'obiettivo dello studio *Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes* (NIRAD) è stato quello di valutare le caratteristiche genetiche, immunologiche, fenotipiche e bio-umorali del diabete autoimmune dell'adulto (LADA) e identificare i possibili "predittori" di insulino-dipendenza nell'ambito di questa eterogenea popolazione. Lo studio ha coinvolto 83 centri per la cura del diabete distribuiti su tutto il territorio nazionale reclutando 5.330 pazienti per la successiva caratterizzazione clinica, immunologica e genetica. I risultati di questo studio sono stati oggetto di 9 pubblicazioni su riviste di elevato impatto scientifico (25-33).

Infine, risultati di grandissimo rilievo internazionale sono stati conseguiti dallo studio *Renal Insufficiency And Cardiovascular Events* (RIACE), studio che si proponeva di stimare, in una coorte di 15.000 diabetici rappresentativa della popolazione diabetica in carico presso le strutture diabetologiche italiane, la prevalenza della riduzione del filtrato glomerulare, la sua associazione con l'albuminuria e i fattori di rischio tradizionali e il suo ruolo predittivo su morbilità e mortalità cardiovascolare in un follow-up di 5 anni. Lo studio è tuttora attivo ma ha già generato 15 pubblicazioni di altissimo livello e di enorme risonanza internazionale (34, 48).

Questi studi collaborativi multicentrici eseguiti sotto l'egida e con il contributo finanziario della Società Italiana di Diabetologia sono anche l'esempio di una proficua ed eticamente corretta collaborazione con l'industria che ha contribuito in modo determinante non solo al conseguimento dei risultati ma anche, e soprattutto, a riconfermare il ruolo primario che la ricerca diabetologica italiana ricopre a livello internazionale.

Sempre nell'ottica di una sempre più efficace collaborazione la Fondazione Diabete Ricerca e industria del farmaco vanno interpretati i recenti importanti investimenti che hanno permesso l'istituzione di 20 borse di studio assegnate a

giovani ricercatori operanti a livello nazionale e internazionale per due anni consecutivi oltre all'attivazione, nel prossimo futuro, di bandi di ricerca in grado di intercettare le proposte più accreditate provenienti dalla intera comunità diabetologica italiana.

La testimonianza della vocazione al sostegno della ricerca diabetologica della Società Italiana di Diabetologia si ritrova anche nelle attività del Centro Studi nato con l'obiettivo di creare una rete organica di centri di diabetologici tra loro collegati e coordinati in grado di rispondere alle diverse esigenze della ricerca sia essa di base, epidemiologica o clinica capace di favorire l'investimento privato nel nostro Paese.

In conclusione, anche con il supporto e l'impegno delle Società Scientifiche, la ricerca diabetologica italiana rappresenta, ancora, un punto di riferimento a livello internazionale.

QUALE FUTURO PER LA RICERCA DIABETOLOGICA ITALIANA

Se da una parte il rapporto costo:beneficio della ricerca italiana in genere e di quella diabetologica in particolare può essere guardato con un moto di orgoglio, dall'altro non può sfuggire il delicato equilibrio su cui i successi di questa attività si basano. Dopo anni di silenzio, il governo sembra aver dato segno di una qualche attenzione sul problema promuovendo un piano di rientro per 500 ricercatori italiani dall'estero. Il problema non è però solo il loro rientro, piuttosto la necessità di creare condizioni affinché chi rientri e chi già opera nel nostro paese possa ancor meglio sfruttare il paradosso italiano: se così poco dà già così tanto, un piccolo incentivo potrebbe catalizzare un'autentica esplosione di risultati innovativi della ricerca diabetologica italiana. Questo processo non fa riferimento al mero aumento dell'investimento in ricerca quanto ad una razionalizzazione e definizione degli obiettivi di un progetto di rinnovamento complessivo della ricerca scientifica Italiana. Per quanto riguarda la diabetologia, il numero di ricercatori è troppo piccolo e i pochi in attività troppo anziani. L'immissione nei gruppi di ricerca di nuovi, giovani ricercatori, è insufficiente e a fronte del rientro di qualche "cervello" ancora troppi potrebbero essere quelli che formati con grande impegno di energie, continuano espatriare o abbandonare la ricerca senza che si possano offrire loro sbocchi professionali adeguati. Anche quando le risorse (poche) sono disponibili il loro impiego è ingessato da un eccesso di burocratizzazione e di regole che incomprensibili e spesso non apparentemente giustificate. I processi di assegnazione dei finanziamenti rimangono troppo disomogenei e ancora da migliorare per un più adeguato riconoscimento del merito delle richieste. Queste operazioni rischiano però di non trovare attuazione se non percepite come necessarie a livello di Società. Per questo motivo assieme a tutte le iniziative poste in essere anche dalla Società Italiana di diabetologia a favore della ricerca, è necessario creare sensibilizzazione nella opinione pubblica. Proprio con questo obiettivo è stata creata l'Associazione Diabete Ricerca, un'Associazione aperta al mondo laico con il quale intessere un rapporto di comunicazione e informazione a sostegno della ricerca sul diabete (49).

La ricerca diabetologica italiana è viva e vivace, la qualità della sua produzione è riconosciuta a livello internazionale. Basterebbe "addolcire" la strada a tanti giovani ricercatori che sono pronti a dare il loro contributo al raggiungimento di risultati che potrebbero cambiare le aspettative e la qualità di vita di quasi 4 milioni di italiani con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011 Jul 9; 378(9786): 182-197.
2. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014 Mar 22; 383(9922): 1068-1083.
3. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Aug; 3(8): 638-652.
4. <http://www.scimagojr.com>. Accesso 30 marzo 2016.
5. <http://www.scimagojr.com/countryrank.php>. Accesso del 30 marzo 2016.
6. <http://www.oecd.org/sti/sci-tech/RD-budgets.xlsx>, accesso del 30 marzo 2016.
7. <http://www.oecd.org/innovation/inno/researchanddevelopmentstatisticsrds.htm>. Accesso del 30 marzo 2016.
8. <http://dx.doi.org/10.1787/888932461275>. Accesso del 30 marzo 2016.

9. <http://www.scimagojr.com/countrysearch.php?country=IT>. Accesso del 30 marzo 2016.
10. http://www.scimagojr.com/countryrank.php?area=2700&category=2712®ion=all&year=all&order=it&min=0&min_type=it. Accesso del 30 marzo del 2016.
11. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/13_Rapporto_OsSC_2014_o.pdf. Accesso del 30 marzo 2016.
12. De Feo G, Frontini L, Rota S, Pepe A, Signoriello S, Labianca R, Sobrero A, De Placido S, Perrone F. Time required to start multicentre clinical trials within the Italian Medicine Agency programme of support for independent research. *J Med Ethics* 2015 Oct; 41(10): 799-803.
13. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014 Jun 7; 383(9933): 2008-2017.
14. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Giorda CB, Maggioni AP, Mocarelli P, Nicolucci A, Rivellesse AA, Squatrito S, Riccardi G; TOSCA.IT study group. Addition of either pioglitazone or a sulfonylurea in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin alone: impact on cardiovascular events. A randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012 Nov; 22(11): 997-1006.
15. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellesse AA, Riccardi G; TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012 Dec; 35(12): e82.
16. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Riccardi G; TOSCA.IT Study Group. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014 Sep 20; 384(9948): 1096.
17. Vitale M, Masulli M, Rivellesse AA, Babini AC, Boemi M, Bonora E, Buzzetti R, Ciano O, Cignarelli M, Cigolini M, Clemente G, Citro G, Corsi L, Dall'Aglio E, Del Prato S, Di Cianni G, Dolci MA, Giordano C, Iannarelli R, Iovine C, Lapolla A, Lauro D, Leotta S, Mazzucchelli C, Montani V, Perriello G, Romano G, Romeo F, Santarelli L, Di Cola RS, Squatrito S, Tonutti L, Trevisan R, Turco AA, Zamboni C, Riccardi G, Vaccaro O. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study. *Eur J Nutr*. 2015 Aug 25 [Epub ahead of print].
18. Vaccaro O, Boemi M, Cavalot F, De Feo PP, Miccoli R, Patti L, Rivellesse A, Trovati M, Ardigò D, Zavaroni I; on behalf of the Mind.it Study Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines for type 2 diabetic patients in Italy: missed opportunities for physician counselling? *Atherosclerosis* 2008 Jun; 198(2): 396-402.
19. Rivellesse, Boemi M, Cavalot F, Costagliola L, De Feo PP, Miccoli R, Patti L, Trovati M, Vaccaro O, Zavaroni I on behalf of the Mind.it Study Group. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how good is compliance to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008 May; 62(5): 660-664.
20. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, Marchesini G, Dolci MA, Alviggi L, Gnasso A, Consoli A, Cavalot F, Cavallo MG, Leonetti F, Giaccari A, Del Prato S; GENFIEV Investigators. Metabolic Syndrome In Subjects At High Risk For Type 2 Diabetes. The Genetic, Physiopathology And Evolution Of Type 2 Diabetes (GENFIEV) Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Sep; 21(9): 699-705. doi: 10.1016/j.numecd.2010.03.006.
21. Lyssenko V, Eliasson L, Kotova O, Pilgaard K, Wierup N, Salehi A, Wendt A, Jonsson A, De Marinis YZ, Berglund LM, Taneera J, Balhuizen A, Hansson O, Osmark P, Dunér P, Brøns C, Stancáková A, Kuusisto J, Bugliani M, Saxena R, Ahlqvist E, Kieffer TJ, Tuomi T, Isomaa B, Melander O, Sonestedt E, Orho-Melander M, Nilsson P, Bonetti S, Bonadonna R, Miccoli R, Delprato S, Marchetti P, Madsbad S, Poulsen P, Vaag A, Laakso M, Gomez MF, Groop L. Pleiotropic effects of GIP on islet function involve osteopontin. *Diabetes* 2011 Sep; 60(9): 2424-2433. doi: 10.2337/db10-1532.
22. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, Marchesini G, Dolci MA, Cavalot F, Cavallo G, Leonetti F, Del Prato S; on behalf of the GENFIEV Investigators. Pathogenetic mechanisms and cardiovascular risk: differences between HbA1c and OGTT for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2012 Dec; 35(12): 2607-2612. doi: 10.2337/dc11-2504.
23. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, Marchesini G, Dolci MA, Cavalot F, Cavallo G, Leonetti F, Bonadonna RC, Del Prato S; GENFIEV Investigators. Elevated 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels Identify Subjects With Normal Glucose Tolerance but Impaired β -Cell Function, Insulin Resistance, and Worse Cardiovascular Risk Profile: The GENFIEV Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 May; 98(5): 2100-2105. doi: 10.1210/jc.2012-3971.
24. Trombetta M, Bonetti S, Boselli ML, Miccoli R, Trabetti E, Malerba G, Pignatti PF, Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC.

- PPARG2 Pro12Ala and ADAMTS9 rs4607103 as “insulin resistance loci” and “insulin secretion loci” in Italian individuals. The GENFIEV study and the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 4. *Acta Diabetol* 2013 Jun; 50(3): 401-8. doi: 10.1007/s00592-012-0443-9.
25. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 932-938.
 26. Buzzetti R., Petrone A, Capizzi M, Bosi E. High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: e127.
 27. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, Bosi E, Bottazzo GF, Buzzetti R, Cucinotta D, Galluzzo A, Falorni A, Dotta F. Identification of tyrosine phosphatase 2 (256-760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: the non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. *Diabetes* 2008; 57: 1276-1283.
 28. Petrone A, Suraci C, Capizzi M, Giaccari A, Bosi E, Tiberti C, Cossu E, Pozzilli P, Falorni A, Buzzetti R; NIRAD Study Group. The protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) is associated with high GAD antibody titer in latent autoimmune diabetes in adults: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 3. *Diabetes Care* 2008; 31: 534-538.
 29. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, Songini M, Bonicchio S, Giorgino F, Bonifacio E, Bosi E, Buzzetti R; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care* 2010; 33: 104-108.
 30. Zampetti S, Spoletini M, Petrone A, Capizzi M, Arpi ML, Tiberti C, Di Pietro S, Bosi E, Pozzilli P, Giorgino F, Buzzetti R; Nirad Study Group. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med* 2010; 27: 701-704.
 31. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, Tiberti C, Bosi E, Falorni A, Buzzetti R; NIRAD Study Group. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3759-3765.
 32. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, Songini M, Arpi ML, De Simone G, Cossu E, Cocco L, Osborn J, Bosi E, Giorgino F, Spoletini M, Buzzetti R; NIRAD Study Group. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 697-704.
 33. Buzzetti R, Spoletini M, Zampetti S, Campagna G, Marandola L, Panimolle F, Dotta F, Tiberti C; for the NIRAD study group (NIRAD 8). Tyrosine Phosphatase-Related Islet Antigen 2(256-760) Autoantibodies, the Only Marker of Islet Autoimmunity That Increases by Increasing the Degree of BMI in Obese Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care* 2015 Mar; 38(3): 513-520.
 34. Pugliese G, Solini A, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Nicolucci A, Penno G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Reproducibility of albuminuria in type 2 diabetic subjects. Findings from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3950-3954.
 35. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Orsi E, Zerbini G, Giorgino F, Cavalot F, Pontiroli AE, Baroni MG, Morano S, Nicolucci A, Penno G. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2011; 218: 194-199.
 36. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-1809.
 37. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, Trevisan R, Vedovato M, Cignarelli M, Andreozzi F, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35: 143-149.
 38. Pugliese G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Zerbini G, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Buzzetti R, Morano S, Nicolucci A, Penno G; Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 329-337.

39. Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Gruden G, Cavalot F, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2012; 35: 2317-2323.
40. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2013; 36: 2301-2310.
41. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Laviola L, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 2013; 274: 176-191.
42. Penno G, Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G, Morano S, Cavalot F, Lamacchia O, Trevisan R, Vedovato M, Pugliese G; Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 98.
43. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Cignarelli M, Morano S, Ferrannini E, Pugliese G; Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1253-1261.
44. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Orsi E, Zerbini G, Fondelli C, Gruden G, Cavalot F, Lamacchia O, Trevisan R, Vedovato M, Penno G; RIACE Study Group. Distribution of cardiovascular disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes according to different classification systems for chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 59.
45. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, Penno G; RIACE Study Group. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 815-822.
46. Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Arosio M, Baroni MG, Penno G, Pugliese G; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens* 2014; 12: 2401-2410.
47. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Lamacchia O, Pontiroli AE, Arosio M, Orsi E, Pugliese G. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0125512.
48. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Gruden G, Lamacchia O, Laviola L, Orsi E, Pugliese G. Renal Insufficiency Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Independent correlates of urinary albumin excretion within the normoalbuminuric range in patients with type 2 diabetes: The Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Acta Diabetol*. 2015 Oct; 52(5): 971-981.
49. <http://www.diabetericerca.org>. Accesso del 1 aprile 2016.

Comunicazione, divulgazione e fund raising in diabetologia

Gian Pio Sorice, Andrea Giaccari

Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il diabete mellito, nelle sue diverse forme, rappresenta una delle patologie croniche a maggiore diffusione a livello globale. Oltre alle maggiori Società scientifiche di diabetologia, anche i Governi dei Paesi industrializzati stanno mettendo a punto strategie per arginare la diffusione della malattia soprattutto considerando l'alto impatto sociale determinato dalla sua cronicità, dall'incidenza di eventi acuti e delle complicanze croniche invalidanti, dall'interessamento di fasce sociali professionalmente attive e, soprattutto nelle ultime decadi, dall'anticipazione della diagnosi (spostamento dell'insorgenza sempre più in giovane età).

Per questi motivi la Commissione Nazionale Diabete del Ministero della Salute nel Piano sulla malattia diabetica (1), oltre a concentrare l'attenzione sulle "principali vie per affrontare le problematiche relative alla malattia, individuando obiettivi centrati sulla prevenzione, sulla diagnosi precoce, sulla gestione della malattia e delle complicanze, sul miglioramento dell'assistenza e degli esiti", focalizza l'attenzione su aspetti non strettamente clinico-gestionali. Si legge infatti che "per prevenire il diabete e ridurne l'impatto sociale è tuttavia necessario che il Servizio sanitario nazionale nelle sue articolazioni, le Associazioni di Pazienti, la Comunità medica e scientifica, le persone con diabete e tutti coloro che li assistono si adoperino per assicurare un efficace coordinamento dei Servizi".

In quest'ottica, la tecnologia andrebbe vista non soltanto come strumento di cura del diabete (dai microinfusori di insulina ai glucometri, dalla cartella clinica alla telemedicina), ma soprattutto come arma efficace nella prevenzione e nella divulgazione di conoscenze atte a mettere in pratica stili di vita e comportamenti in linea con quanto indicato dalle Società Scientifiche. Di seguito pertanto verranno trattate le modalità di comunicazione (tralasciando quella *face-to-face*), diffusione delle conoscenze in tema di diabete e di fund raising come mezzi per sensibilizzare l'opinione pubblica e finanziare progetti, appunto, per divulgare le conoscenze scientifiche.

COMUNICAZIONE E DIVULGAZIONE

Nell'attività clinica ambulatoriale gran parte dell'impegno delle figure mediche e paramediche è teso a contestualizzare il diabete, a spiegare probabili cause e possibili evoluzioni della malattia. Ancora più frequente, poi, risulta necessario informare, cercando di scardinare pregiudizi e cultura popolare, fatta di credenze e casi aneddotici. A ciò va aggiunta la sempre più diffusa tendenza di informazione offerta dai mass media e da internet, di acquisire informazioni poco chiare e non sempre corrette.

Da qui la necessità di educare (nel senso stretto del termine, e-ducare: mettere in atto le inclinazioni buone dell'animo e combattere le inclinazioni non buone).

La prima fonte di informazioni è, al giorno d'oggi, internet.

Inserendo su uno dei principali motori di ricerca (Google.it) il termine "diabete mellito", avremo a disposizione circa 480.000 risultati (di poco superiori a quelli conseguenti alla ricerca di "infarto del miocardio", 469.000) (2).

Nella prima pagina, però, nessun link a disposizione ha provenienza “istituzionale”, cioè di provenienza dalle principali società scientifiche (SID o AMD, per esempio) o da fonti più ufficiali (Ministero della Salute). Oltre ad alcuni link a carattere prettamente pubblicitario, a disposizione risultano esserci alcuni siti collegati ad associazioni di pazienti e uno dei principali siti di consultazione quale Wikipedia, che è appunto “un’enciclopedia online, collaborativa e gratuita, [...] liberamente modificabile: chiunque può contribuire alle voci esistenti o crearne di nuove”. Pertanto, la libertà di collaborazione, peraltro gratuita, non garantisce la correttezza del dato inserito così come la veridicità dello stesso.

La *laicità* delle informazioni disponibili su internet ritarda la presa di coscienza delle malattie, divulgando non raramente falsi miti ed errate aspettative (diete non equilibrate, trattamenti farmacologici non testati, ecc.). E questo genera confusione e disorientamento nelle persone con diabete, soprattutto alla diagnosi. Facciamo alcuni esempi.

Inserendo sul motore di ricerca “come curare il diabete”, non si ha la possibilità di consultare, nella prima pagina dei risultati, alcun sito istituzionale e/o scientifico (SID o AMD o di qualunque altra associazione per diabetici) (3). Inoltre, non è raro imbattersi su link ormai datati, anche di 3-4 anni, che pertanto non forniscono un quadro aggiornato e preciso.

Stessa tipologia di risultati scaturisce dalla ricerca di “insulina diabete”. Anzi, nella prima pagina di risultati (spesso l’unica ad essere consultata dalla maggior parte degli utenti di internet), le informazioni fornite sulla terapia insulinica sono fornite da Aziende che producono insulina e/o presidi necessari alla somministrazione della stessa (4).

La situazione peggiora quando si interroga il motore di ricerca su come “guarire dal diabete” e “alimentazione per diabetici”, in cui davvero esigue sono le fonti attendibili, a fronte della numerosa lista di link disponibili che hanno scarsa rilevanza scientifica (siti che danno anche consigli estetici) e che si basano spesso su credenze popolari.

Peraltro serpeggianti risultano essere ancora le errate conoscenze popolari circa il diabete. Oltre ad essere quotidianamente osservato nell’attività assistenziale, questo aspetto è ampiamente confermato da quello che si trova sui principali social networks, da Facebook a Twitter, dove si danno consigli, di non certificata provenienza, su alimentazione e terapia in modo non strutturato.

Il panorama internazionale, invece, è caratterizzato dalla ricerca di informazioni più precise e dettagliate. Basti pensare che cercando sul dominio Google.com, la ricerca del termine “diabetes mellitus” darà come risultati siti “scientifici”, come il sito della rivista *Diabetes Care* o l’homepage dell’Associazione Americana di Diabetologia (ADA) (5).

La caratterizzazione delle informazioni richieste e disponibili risultano maggiormente particolareggiate, tracciabili e attendibili. Questo riflette la maggiore presenza *on-line* e *on-the-web* tipica della cultura anglosassone.

Questo è testimoniato anche dalla possibilità di ricercare su Twitter, come anche su Facebook, con maggiore facilità informazioni scientifiche sul diabete, sulla sua fisiopatologia, così come la connessione ad associazioni di persone con diabete.

L’aspetto, però, che non andrebbe sottovalutato ad ogni latitudine, è la capacità di discriminare le fonti attendibili e quelle che affrontano le tematiche sanitarie con superficialità. Se internet ha permesso una diffusione della conoscenza su vasta scala, dall’altra parte consente la presenza di informazioni provenienti da persone o associazioni il cui unico obiettivo sembrano essere i proventi pubblicitari.

Per quanto concerne le *associazioni di pazienti diabetici*, sempre nel Piano della malattia diabetica è scritto che “le Associazioni di persone con diabete svolgono un’azione collettiva, responsabile, solidale ed hanno un ruolo importante nell’assistenza, specialmente in questo particolare momento storico in cui le risorse destinate ai servizi si riducono in modo vistoso” e, quindi “devono essere costituite da volontari, che agiscono in forma di attività senza scopi di lucro, coinvolti direttamente o indirettamente nella patologia”. Per tale ragione, si sottolinea nello stesso documento che l’associazionismo deve avere “una formazione adeguata nel percorso di salute sia per il diabetico sia per le persone a rischio di diabete”.

La situazione italiana è caratterizzata dalla presenza di diverse associazioni di pazienti, soprattutto di quelle per l’assistenza e il supporto di famiglie di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

Data la natura e la tempistica della malattia (che colpisce in età pediatrica e adolescenziale), le famiglie ricorrono subito ad un *secondo consulto*, che nella maggior parte dei casi è rappresentato dal web.

Abitualmente, nei centri specializzati per la diagnosi e il trattamento del diabete mellito di tipo 1, si crea una rete di conoscenze che porta i genitori o i familiari del paziente a scoprire, confrontarsi e conoscere gruppi associativi che per il più delle volte sono a carattere locale.

In ambiente extra-ospedaliero, infatti, i campi scuola rappresentano una vera e propria fruizione di conoscenze per la gestione e la cura della malattia, dall'autogestione del controllo glicemico all'utilizzo della tecnologia. La parte teorica e pratica è garantita nella maggior parte dei casi da medici ed infermieri qualificati, con altre figure specialistiche come dietisti e psicologi.

Questa formazione-assistenza offerta alle persone con diabete di tipo 1 è nettamente superiore all'educazione disponibile per quelle persone a rischio o già con diagnosi di diabete di tipo 2. Oltre alla frammentazione organizzativa, scarsi sono gli impegni extra-ospedalieri, insufficiente è il coinvolgimento dei familiari e inadeguato risulta il supporto locale. Le iniziative a livello nazionale non mancano di certo, ma sono spesso poco pubblicizzate e, quindi, non riescono a sfruttare la cassa di risonanza adeguata per poter diffondere conoscenze e competenze.

E questo è un aspetto altamente limitante, soprattutto se si pensa che la formazione e l'educazione sanitaria che i campi scuola per i piccoli pazienti garantiscono, hanno un grado di istruzione adeguato e soprattutto spesso complementare con quello che la Sanità pubblica, per diversi motivi che non rientrano nelle tematiche qui affrontate, non riesce a garantire. La frammentazione locale, poi, porta ad una organizzazione fondamentalmente su base volontaria. E, come scritto nel Piano della malattia diabetica, "talora i volontari hanno conoscenze, tecniche e amministrative limitate e non in grado di intervenire efficacemente nelle attività previste dall'organizzazione. Ciò, riduce l'efficienza e l'efficacia del loro impegno sia nei confronti della persona con diabete, che nei rapporti col sistema sanitario e le Istituzioni".

A livello internazionale, confrontandoci con realtà con tessuto sociale più organizzato, le associazioni di pazienti hanno un riconoscimento formale, sono ugualmente su base volontaria ma godono di *assistenza* scientifica da parte di figure mediche specializzate.

Il finanziamento da parte di enti scientifici permette la formazione del volontario, garantisce l'attendibilità delle conoscenze diffuse e permette, infine, una capillare presenza sul territorio e un monitoraggio continuo delle attività svolte. Il quadro italiano si caratterizza per una forte frammentarietà della conoscenza disponibile su internet, su una cultura popolare che risulta marcatamente radicata e difficilmente modificabile.

Per questo motivo, è necessario che in Italia ci sia una formazione adeguata dei volontari che si affacciano e che vogliono impegnarsi nell'assistenza non-medica dei pazienti diabetici; la formazione adeguata fornisce competenza, affidabilità e professionalità, qualità richieste da parte delle persone con diabete così come dalle istituzioni.

Quali possono essere, quindi, le linee di intervento per superare le criticità.

Tenendo conto dell'impossibilità di modificare la situazione sovrastrutturale (che la contingenza economica impone), è necessario che ci sia una formazione adeguata (formazione come capacità di ascoltare i bisogni e fornire sostegno e soluzioni), che si creino dei gruppi di lavoro e di commissioni centrali e locali in cui sia garantito l'impegno delle Società Scientifiche nella formazione ed educazione del personale volontario. In tal modo, l'*endorsement* scientifico rende la formazione robusta e l'assistenza offerta attendibile e veritiera.

FUND RAISING

Secondo il censimento ISTAT (Censimento industria, istituzioni pubbliche e non profit 2011) (6), in Italia ci sono oltre 347.000 organizzazioni non profit, 4,7 milioni di volontari e poco meno di un milione di lavoratori a vario titolo. I numeri sono in netta crescita rispetto a quelli del 2004 (235.000 organizzazioni non profit). Il settore della cultura e dello sport assorbe il 65% del totale delle istituzioni non profit, seguito dai settori dell'assistenza sociale (con 25.000 istituzioni), delle relazioni sindacali e di rappresentanza (16.000 realtà), dell'istruzione e ricerca (15.000 istituzioni).

Ma, come si legge ne *Il Sole 24 ore*, "le potenzialità sono enormi ma una normativa di sostegno, frutto di una politica di incentivi fiscali, è ancora ferma alla fase della promessa. Il settore del non profit in Italia macina già grandi numeri: vale oggi il 4% del Pil. A sua volta il fund raising viaggia su una media di 5-6 miliardi di raccolta all'anno. Grandi numeri nello scenario di un Paese che paga il prezzo di un ritardo storico rispetto all'area anglosassone. Microscopici se confrontati con quelli che arrivano dagli Stati Uniti, dove la raccolta è arrivata a 400 miliardi di dollari [...]. Le potenzialità di sviluppo sono importanti, però manca ancora una legislazione che ne favorisca la crescita, a partire da una politica di deduzioni fiscali" (7).

L'Italia, quindi, oltre ad essere una nazione con una scarsa percentuale di popolazione coinvolta in attività di volonta-

riato, risente molto delle diverse leggi in materia economica e finanziaria che non incentivano la raccolta fondi – oltre alla scarsa conoscenza della normativa vigente (8, 9) –, penalizzando in modo ulteriore le possibilità per fare ricerca. Infatti siamo molto lontani dal poter raggiungere i Paesi di riferimento. E, anche qui, il motore di ricerca di Google ci mostra come il fund raising sia un'attività molto comune e diffusa nei principali Paesi anglofoni, dall'Inghilterra all'Australia, passando ovviamente attraverso gli Stati Uniti, diversamente dall'Italia dove questo aspetto è scarsamente considerato.

E i motivi vanno ricercati nel complesso contesto socio-economico italiano.

Nel non-profit, l'associazione gestisce risorse donate da soggetti esterni, garantendo sostegno a formazione e divulgazione. In campo diabetologico, i finanziatori risultano essere privati, su base volontaria; quindi beneficiari e donatori spesso coincidono. Inoltre, nelle organizzazioni non-profit, il finanziamento che proviene da privati o da aziende non risponde a necessità di mercato, diversamente dal pianeta diabete, dove, per ovviare a mancanza di finanziamenti pubblici, le iniziative e le associazioni sono finanziate da aziende che hanno nel campo diabetologico il loro core-business. Oltre a ciò, la raccolta fondi in Italia deve fare i conti con una scarsa pubblicità, quindi scarsa conoscenza della possibilità del finanziamento privato, sono poco o mal utilizzati i mezzi di comunicazione, i siti online sono poco curati e difficilmente sono tracciabili donatori e fondi erogati, scarseggia la giustificazione e la rendicontazione delle iniziative finanziate dal fund raising, oltre ad esserci una limitata capacità di inventiva e di progettualità a medio termine.

Manca, sostanzialmente, un concetto di fund raising adeguato: si crede sia un modo “per fare la carità” o di “chiedere denaro per nulla”. L'idea, peraltro del tutto anglosassone, è quella che si deve intessere un rapporto tra donatore e organizzazione, tra finanziatore che vuole contribuire a rendere migliore l'assistenza o promuovere una precisa iniziativa di studio-ricerca e beneficiario che si impegna ad attuare un progetto utile e con un fine preciso.

Il diabete mellito di tipo 2, poi, è visto come una “colpa” individuale, che nulla deve richiedere alla comunità. Pertanto, anche nelle Giornate istituzionali di prevenzione per il diabete, c'è un avvicinamento timoroso, quasi pregiudiziale, nei confronti dei volontari che a diverso titolo vogliono offrire mezzi conoscitivi. Il diabete di tipo 2, visto nella sua eccezione negativa della cultura popolare, “lo si merita per quello che si è fatto nella vita”, quindi, non merita attenzione da parte di chi “si crede sano”.

Diversamente, il diabete mellito di tipo 1, per sua natura, sensibilizza l'opinione pubblica in maniera maggiore; risulta più agevole, sebbene non facile, l'associazionismo soprattutto da parte dei genitori di bambini e ragazzi affetti da diabete di tipo 1 e, quindi, la possibilità di raccogliere fondi per progetti e finalità ben precise.

E anche per quanto concerne il fund raising, il motore di ricerca con dominio italiano, Google.it, rispecchia la situazione presentata.

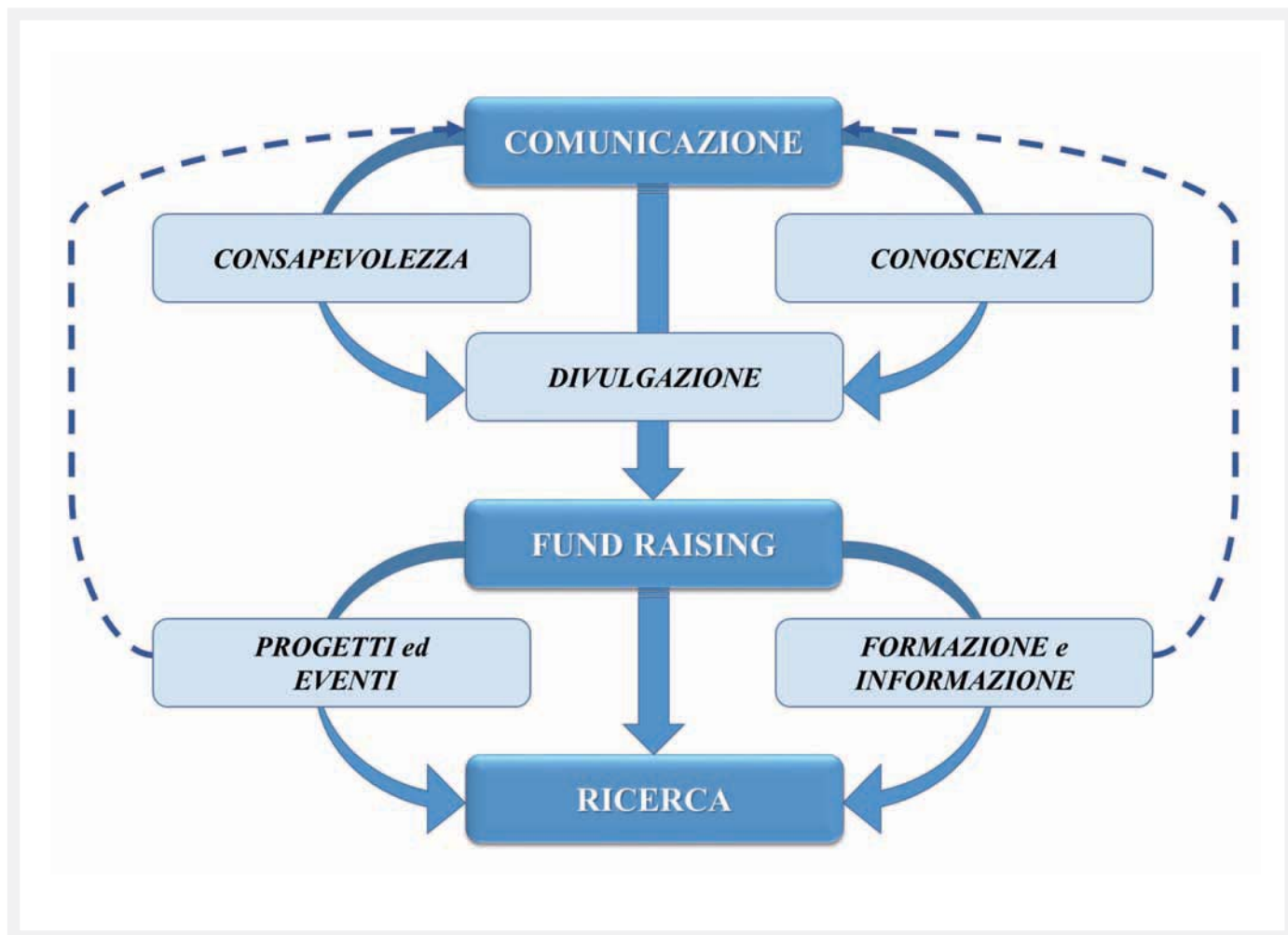
Ricercando su Google “fondi per diabete”, quindi topic fruibile da parte di persone con diabete o interessate a finanziare la ricerca scientifica così come da parte di ricercatori, il quadro appare dicotomico. Dopo i primi risultati istituzionali che riguardano società scientifiche che raccolgono e distribuiscono fondi per la ricerca, rimangono a disposizione collegamenti molto poco informativi, spesso marcatamente interessati (10).

Il comune denominatore, però, risulta essere sempre l'impossibilità da parte del potenziale donatore di verificare e tracciare la propria donazione o risalire alle modalità di utilizzo da parte delle organizzazioni dei proventi del fund raising. Aspetto interessante, inoltre, è la scarsa organizzazione strutturale nella raccolta fondi. A parte alcune associazioni regionali (Emilia-Romagna, per esempio), la raccolta fondi è suddivisa su diverse organizzazioni, anche a carattere singolo, che non danno impressione di trasparenza e capacità pianificatrice.

In Gran Bretagna, così come in Stati Uniti, le Società Scientifiche e/o istituzionali che si occupano di informare e formare, hanno anche il compito di provvedere alla raccolta fondi *in continuum* (in Italia la sensibilizzazione alla raccolta fondi è occasionale, in occasione di Giornate e/o meeting più o meno pubblicizzati). L'American Diabetes Association, la National Institute of Health, il Centers for Diseases Control and Prevention sono i primi link a disposizione quando ricerchiamo la parola diabete e/o fondi in USA.

Le linee di intervento per migliorare questo aspetto, quindi, devono tendere a:

- una maggiore conoscenza della legislazione;
- una migliore organizzazione delle Organizzazioni;
- una più chiara ed esemplificativa esposizione delle progettualità;



- pubblicizzare intenti e scopi in modo capillare, sul web così come sui principali social networks;
- una rendicontazione attenta dei fondi raccolti e dei progetti finanziati.

In conclusione, se le cause del manifestarsi di quella che viene definita come una vera e propria epidemia del diabete sono sostanzialmente le seguenti:

- 1) iperalimentazione, con regimi alimentari ipercalorici;
- 2) stile di vita sedentario;
- 3) diffusione di sovrappeso e obesità;
- 4) invecchiamento della popolazione;

allora una diffusione capillare di informazioni scientifiche su vasta scala potrebbe essere in grado di modificare la conoscenza individuale sulla malattia e sui rischi ad essa connessa, e soprattutto sulla possibilità, intervenendo sullo stile di vita e di alimentazione, di ritardare la diagnosi e arrestare, o almeno rallentare la progressione della malattia e delle sue complicanze.

Per poter migliorare le aspettative nella prevenzione del diabete, ottimizzare la gestione della stessa malattia nelle persone con diagnosi nota e consentire un supporto migliore da parte delle famiglie, si deve puntare ad assicurare:

1. centralità di pochi siti istituzionali a carattere scientifico: l'eccessivo frazionamento di associazioni e società consente a terze persone di inserirsi nel panorama del web, fornendo conoscenze poco attendibili e non verificabili;
2. aggiornamento continuo: oltre ai pochi siti a carattere scientifico rivolti prevalentemente a professionisti, la maggior parte dei siti che forniscono notizie scientifiche sono scarsamente aggiornati, incrementando confusione e aggravando il gap tra paziente e malattia;
3. diffusione e divulgazione di bandi per finanziamenti e monitoraggio delle attività: oltre alla contingenza economica

che ha limitato ulteriormente il finanziamento dell'attività di ricerca, è necessario garantire una maggiore diffusione dei finanziamenti a disposizione, tenendo traccia degli investimenti fatti e delle progettualità finanziate;

4. incremento degli investimenti sulla comunicazione: poche società scientifiche possono garantire personale amministrativo coinvolto nella comunicazione. Questo rappresenta un vero limite che, quando associato alla scarsità degli investimenti possibili, rende la fruizione delle conoscenze frammentaria e scarsamente utile sotto il punto di vista della salute del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf.
2. https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=diabete+mellito (ricerca eseguita in incognito, 13 marzo 2016 h 18:45).
3. https://www.google.it/search?q=dieta+e+diabete&oq=dieta+e+diabete&aqs=chrome..69i57.4339j0j1&sourceid=chrome&es_sm=122&ie=UTF-8#q=come+curare+diabete (ricerca eseguita in incognito, 13 marzo 2016 h 18:45).
4. https://www.google.it/search?q=dieta+e+diabete&oq=dieta+e+diabete&aqs=chrome..69i57.4339j0j1&sourceid=chrome&es_sm=122&ie=UTF-8#q=insulina+diabete (ricerca eseguita in incognito, 13 marzo 2016 h 18:46).
5. https://www.google.com/?gfe_rd=cr&ei=pqflVsLNIsbD8gf765mIDw&gws_rd=cr#q=diabetes+mellitus&tbas=o (ricerca eseguita in incognito, 13 marzo 2016 h 18:45).
6. <http://dati-censimentoindustriaeservizi.istat.it/Index.aspx>.
7. <http://www.ilsole24ore.com/art/impresa-e-territori/2014-05-15/in-italia-fundraising-vale-gia-sei-miliardi-ma-europa-e-ancora-lontana-112509.shtml?uuiid=ABd1SRIB>.
8. Legge 11 agosto 1991, n. 266, "Legge-quadro sul volontariato".
9. Decreto-legge 14 marzo 2005, n. 35, "Disposizioni urgenti nell'ambito del Piano di azione per lo sviluppo economico, sociale e territoriale".
10. https://www.google.it/search?q=dieta+e+diabete&oq=dieta+e+diabete&aqs=chrome..69i57.4339j0j1&sourceid=chrome&es_sm=122&ie=UTF-8#q=fondi+per+diabete (ricerca eseguita in incognito, 13 marzo 2016 h 18:46).

Consulenza genetica e diabete

Fabrizio Barbetti^{1,2}, Raffaella Buzzetti³, Franco Cerutti⁴, Massimiliano Copetti⁵, Marco Dauriz⁶, Giuseppe Penno⁷, Vincenzo Trischitta⁸⁻¹⁰

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma;
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma²; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Diabetologia, Polo Pontino, "Sapienza"Università di Roma³; Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, Torino⁴; Unità di Biostatistica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia⁵; Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona⁶; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa⁷; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma, Roma⁸; Laboratorio di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia⁹;
Laboratorio IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza-Mendel, San Giovanni Rotondo, Foggia¹⁰*

FORME COMUNI DI DIABETE E LORO COMPLICANZE CRONICHE

Introduzione

Come già evidenziato nei precedenti capitoli di questo testo, le forme comuni di diabete mellito (DM) sono primariamente rappresentate da DM tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2), e costituiscono, insieme ad altri fattori di rischio, uno dei principali determinanti di mortalità precoce, malattie cardiovascolari, cecità, amputazioni degli arti inferiori e alterata funzione renale (nei casi più gravi sino alla dialisi). Non a caso dunque, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente riconosciuto il DM come un'emergenza sanitaria globale che merita attenzione prioritaria. Pertanto, poichè il DM ha raggiunto proporzioni pandemiche, è indispensabile migliorare gli strumenti che permettono di predirne precocemente l'insorgenza nella popolazione generale, in modo da consentire la messa in opera di programmi di prevenzione adeguati per efficacia, precocità diagnostica e sostenibilità economica. Analogamente, tali strumenti potrebbero dimostrarsi particolarmente utili nei pazienti che sono già diabetici per quantificare il rischio individuale di sviluppare le complicanze croniche legate alla malattia. Ciò permetterebbe di utilizzare al meglio le non infinite risorse del Sistema Sanitario Nazionale, concentrandole così nella prevenzione e cura dei soggetti a maggior rischio con strategie di monitoraggio e terapia più efficaci e necessariamente più costose e quindi non disponibili e probabilmente non sempre utili per tutti i pazienti diabetici.

Allo stato attuale, gli strumenti comunemente in uso per la comprensione del rischio individuale di sviluppare molte delle malattie non infettive si basano su elementi e misure di tipo clinico-demografico. Tuttavia, tali marcatori sono soggetti a modificazioni durante l'arco della vita e pertanto sono relativamente poco efficaci per una diagnosi precoce. Al contrario, l'informazione genetica contenuta nel nostro DNA rimane immutata nel corso della vita e pertanto i marcatori genetici rappresentano i candidati ideali per predire precocemente il rischio individuale di malattia, in alcuni casi con alcune decadi di anticipo rispetto all'esordio clinico della stessa. Non è quindi strano che negli ultimi 6-7 anni si siano moltiplicati gli sforzi per commercializzare l'uso nella pratica clinica e preclinica dei numerosi marcatori genetici sinora identificati per molti disordini cronico-degenerativi, non ultimi quelli di interesse metabolico e diabetologico. Tuttavia, come risulterà chiaro più avanti, l'inclusione delle informazioni genetiche finora acquisite non è ancora in grado, se non in rari casi, di migliorare significativamente le comprovate capacità dei marcatori non genetici (clinico-demografici) nella predizione del rischio individuale di sviluppare il DM (sia che si tratti di DMT1 o DMT2) e le complican-

ze croniche ad esso associate. Ciò dipende essenzialmente dal fatto che le attuali conoscenze relative alla componente genetica di queste alterazioni, pur se più numerose rispetto al recente passato, sono ancora modeste e non ancora sufficienti per una loro utilizzazione in campo clinico. Inoltre, va considerato anche che gli strumenti statistici classici in uso sino ad oggi si sono dimostrati parzialmente inadeguati, e rimangono ancora piuttosto primitivi nell'analizzare la complessa interazione fra le componenti genetica e ambientale che sottendono i meccanismi di malattia del diabete e delle sue complicanze, così come pure della stragrande maggioranza delle malattie multifattoriali cronico-degenerative ad alto impatto socio-economico.

In particolare, se si considera il solo versante della predicibilità, ci si avvale ancora in gran parte dell'utilizzo del test statistico "di concordanza di sopravvivenza" (nota anche come "statistica C"), definita come la probabilità che, per ogni coppia composta da un "caso" (soggetto che ha sviluppato la malattia) e da un "controllo" (soggetto che non ha sviluppato la malattia), il rischio di evento predetto al momento dell'applicazione del test sia stato superiore per il "caso"; e così pure che per ogni coppia di "casi", il rischio di evento predetto sia stato superiore per l'individuo che abbia poi sviluppato l'evento in tempi più brevi (1). La statistica C varia da un valore minimo di 0.5 (50% di probabilità che siano vere le ipotesi sopra descritte), che in termini di capacità predittiva equivale ad un "test a croce" nel lancio di una moneta (quindi una capacità predittiva nulla), a un valore massimo pari a 1 (100% di probabilità che siano vere le ipotesi sopra descritte), che equivale ad una capacità predittiva assoluta. Per convenzione, quando il test predittivo presenta una statistica C che si avvicina o supera il valore di 0.8 (80% di probabilità che siano vere le ipotesi sopra descritte) si definisce buono o ottimo. In definitiva, quindi, la statistica C fornisce solo informazioni generali sulla validità del test, piuttosto che informazioni specifiche sul rischio dei singoli individui. Inoltre, essa è poco sensibile nel registrare modifiche della performance di un test già in uso quando vi si aggiunge un nuovo marcatore (nel nostro caso di origine genetica).

È per tali intrinseci limiti che più recentemente si è tentato di arricchire lo studio della performance di un modello predittivo con l'analisi della capacità di "riclassificazione" (2), termine col quale si intende la capacità di ridefinire le probabilità di rischio di un dato individuo quando ad un modello già in uso si aggiunge un nuovo marcatore. Per i soggetti che avranno sviluppato l'evento, l'incremento o il decremento della riclassificazione del rischio ottenuta grazie al nuovo marcatore implicano, rispettivamente, una migliore o peggiore riclassificazione. L'interpretazione è, ovviamente, opposta per i soggetti che non hanno sviluppato l'evento.

Come si vedrà in seguito, alcuni degli studi più importanti nella valutazione del ruolo delle informazioni genetiche per la predizione del diabete e delle sue complicanze, si sono avvalsi proprio della statistica C e della riclassificazione del rischio.

Diabete mellito tipo 1 (DMT1)

Il rischio di sviluppare il DMT1 è determinato da una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali, come indicato, per esempio, dal rischio di sviluppare la malattia dei fratelli di pazienti con DMT1 rispetto a quello della popolazione generale (6% nei primi contro 0,4% nei secondi) o di svilupparla prima dei 20 anni in individui di una famiglia con un membro affetto (5%) rispetto ad individui di famiglie senza DMT1 (0,3%).

La regione degli antigeni leucocitari umani (HLA), un gruppo di più di 200 geni situati all'interno del complesso maggiore d'istocompatibilità (MHC) sul cromosoma 6p21, i cui prodotti proteici sono coinvolti nella risposta immunitaria, è responsabile di circa il 50% della suscettibilità genetica al DMT1 (3).

Numerose evidenze mostrano come alcuni alleli dei geni HLA presentino una forte associazione con l'insorgenza del DMT1, mentre altri possiedano una debole associazione o conferiscano protezione (4). Tuttavia, poiché la prevalenza di questi alleli è elevata, la loro utilità è modesta nello screening della popolazione generale ma migliore per la predizione all'interno di famiglie con uno o più membri affetti (5).

Più recentemente, accanto ai geni HLA, che restano di gran lunga i più predittivi, gli studi di associazione sull'intero genoma (genome-wide association studies; GWAS) hanno portato all'identificazione di altri 60 loci associati con il DMT1 (6). Nonostante il notevole miglioramento delle conoscenze relative alla componente genetica del DMT1, i marcatori genetici, se utilizzati da soli, non hanno sufficiente sensibilità e specificità per predire adeguatamente la malattia. Lo stesso si può dire per il ruolo del pannello anticorpale che caratterizza la componente autoimmune del DMT1 (anticorpi anti-insulina, anti-GAD, anti-IA-2 e anti-ZnT8).

Oggi, perciò, può ben dirsi che solo la combinazione della tipizzazione dei geni HLA, della storia familiare di malattia e dell'eventuale presenza di autoanticorpi rappresenta l'approccio ideale per la predizione del DMT₁, che diventa implementabile nella pratica clinica prevalentemente all'interno di nuclei familiari affetti dalla malattia (7).

Nonostante la buona performance predittiva di quest'approccio combinato, è da sottolineare che non è stata ancora identificata alcuna strategia di successo per la prevenzione del DMT₁; la questione chiave è quindi se, allo stato attuale delle conoscenze, i tentativi di predizione di DMT₁ siano veramente utili ed eticamente giustificati.

Resta infine da sottolineare come, oltre che a fini predittivi, la genotipizzazione dell'HLA può essere utile per discriminare il DMT₁ dalle altre forme di diabete ad insorgenza precoce (come il "Maturity Onset Diabetes (of the) Young", MODY, di cui si parlerà appresso o il diabete neonatale) nei pazienti negativi agli autoanticorpi e in cui l'iperglicemia sia di difficile inquadramento.

Molto recentemente è stato sviluppato un punteggio di rischio genetico, calcolato su polimorfismi genetici noti di suscettibilità al DMT₁ (inclusi quelli dei geni HLA) e al DMT₂, al fine di differenziare le due forme più comuni di DM in pazienti con diagnosi di malattia tra i 20 ed i 40 anni, in cui tale differenziazione è più difficile. Livelli soglia diversi del punteggio di rischio hanno, ovviamente, performance diverse; la soglia che gli autori hanno definito come migliore garantisce una sensibilità del 50% e una specificità del 95% nell'identificare i pazienti con DMT₁ (8).

Diabete mellito tipo 2 (DMT₂)

Numerose evidenze hanno dimostrato come il DMT₂ sia una malattia caratterizzata da una forte componente genetica che interagisce con un vasto e variegato contesto di fattori ambientali di cui si è precedentemente discusso (9). Il numero delle varianti genetiche comuni individuate per essere associate al rischio di DMT₂ è in costante aumento, ed attualmente sono stati identificati nell'intero genoma umano circa 80 loci indipendenti associati alla malattia. Tuttavia, nonostante i considerevoli risultati ottenuti dai recenti GWAS, l'architettura genetica del DMT₂ è ancora in gran parte elusiva. Infatti, la variabilità genetica complessiva rappresentata da questi polimorfismi spiega solo una frazione limitata - pari a circa il 10-15% - della ereditabilità del DMT₂; inoltre, la maggior parte di tali varianti genetiche di rischio si trova in regioni non codificanti del genoma umano, la cui caratterizzazione funzionale è attualmente imperfetta.

È pertanto chiaro che la vasta maggioranza delle informazioni relative alla componente genetica della malattia è ancora sconosciuta e, di conseguenza, rimangono inevitabilmente inesplorati i possibili meccanismi alla base della relazione tra le componenti genetica e ambientale.

Considerato inoltre che i fattori ambientali svolgono un ruolo determinante nella patogenesi del DMT₂ e sono largamente implicati nella sua diffusione a livello globale, non stupisce che tutti gli studi prospettici finora effettuati abbiano mostrato miglioramenti molto modesti nella capacità discriminativa dei test basati sui marcatori genetici, rispetto ai modelli basati sulle sole caratteristiche cliniche e demografiche. Nel più grande studio di coorte sinora realizzato, è stata verificata la capacità di un punteggio di rischio genetico composto da 65 polimorfismi associati a DMT₂, nel determinare il rischio di sviluppare nuovi casi di diabete nella popolazione adulta durante un arco temporale lungo 10 anni (10). Purtroppo, come per tutti gli studi precedenti, l'aggiunta delle informazioni genetiche migliorava solo modestamente la capacità predittiva dei marcatori non genetici (in questo specifico caso il Framingham Diabetes Risk Score), con un incremento modesto della statistica C, da 0.75 a 0.76. D'altra parte come elemento positivo, lo studio sottolinea come l'uso delle informazioni genetiche sia particolarmente efficace nel riclassificare correttamente il livello di rischio soprattutto negli individui con indice di massa corporea normale (≤ 24.5 Kg/m²), permettendo in quest'ultimo gruppo di riclassificare correttamente circa un quarto dei soggetti. Questi ultimi incoraggianti dati necessitano conferme in studi successivi.

In sintesi, benché nell'ultimo decennio la comprensione delle basi genetiche del DMT₂ si sia notevolmente ampliata, le conoscenze attuali suggeriscono che l'inclusione delle informazioni genetiche in modelli clinici e socio-demografici aggiunga poco alla capacità predittiva del rischio di DMT₂ (11). È ragionevole ipotizzare che con il miglioramento della comprensione del substrato genetico del DMT₂ e con il miglioramento degli approcci statistici, i marcatori genetici possano essere soprattutto utili, in un futuro non lontano, per la predizione del rischio di malattia in alcuni sottogruppi di individui, ad esempio quelli normopeso, in cui la componente diabetogena ambientale appare esercitare un effetto meno pressante sui parametri clinici usuali.

Complicanze croniche dei DM

L'analisi di pedigree ha documentato l'esistenza di una forte aggregazione familiare per tutte complicazioni micro- e macro-vascolari del DM che a pieno titolo appartengono alla categoria dei disordini multifattoriali e poligenici. L'ereditabilità, cioè la porzione della varianza fenotipica dovuta alla variabilità genetica, è stata stimata tra il 20% e il 60% per tutte le complicanze croniche.

Tra queste, solo la malattia coronarica (MC) nei pazienti con DMT2 è stata oggetto di ripetuti ed approfonditi studi di genetica e della possibilità che le informazioni ottenute fossero implementabili nella pratica clinica. Infatti, i dati disponibili sulle altre complicanze croniche del diabete come la nefropatia, la retinopatia e la neuropatia sono talmente iniziali che siamo ancora lontani dal poter immaginare un loro utilizzo nella pratica clinica o preclinica.

Al contrario, diversi GWAS hanno identificato numerosi loci associati alla MC nella popolazione generale. Quindici di tali marcatori identificati nella popolazione generale, sono stati analizzati anche in pazienti con DMT2. Cinque di essi hanno mostrato associazioni con la MC anche nella popolazione diabetica. Tuttavia, nonostante l'importanza di queste informazioni in ambito fisiopatologico, il loro impiego non si è, finora, tradotto in un miglioramento sostanziale nella definizione del rischio di MC in pazienti diabetici, rispetto a quella ottenuta con i tradizionali marcatori non genetici (12). Un solo GWAS, invece, è stato specificamente condotto in cinque casistiche indipendenti di pazienti con DMT2. Lo studio ha individuato un nuovo polimorfismo sul gene *GLUL* (glutamate-ammonia ligase sul cromosoma 1q25), che associa fortemente al rischio di MC ma solo in individui diabetici, suggerendo un sinergismo gene-diabete nel modulare il rischio di MC (13). Recentemente, è stato dimostrato che lo stesso polimorfismo genetico è in grado di predire anche la mortalità generale e cardiovascolare in pazienti con DMT2 (14), confermando quindi il potenziale ruolo patogenetico del metabolismo del glutammato in questa specifica popolazione. Studi futuri verificheranno se l'impiego di queste informazioni potrà avere anche un riscontro pratico nella predizione della MC in pazienti con DMT2.

Conclusioni

La predizione genetica del DMT1 è perseguibile all'interno del nucleo familiare solo quando sono disponibili anche le informazioni sul profilo anticorpale (15). Resta però inevaso il problema di natura etica se sia o meno il caso di implementare strategie di predizione quando, ad oggi, non esistono evidenze sulla possibilità di prevenire questa forma di diabete. Predire per far poi cosa?

Al contrario, mentre siamo in grado di prevenire sia il DMT2 che le complicanze croniche del diabete, i test genetici non aiutano ad identificare gli individui a maggior rischio meglio di quanto già non facciano informazioni non genetiche che sono ben performanti e poco costose (11).

È necessario, quindi, continuare ad acquisire conoscenze sull'architettura genetica di queste alterazioni fino ad arrivare a svelarne i più intimi meccanismi che ci permetteranno, auspicabilmente in un futuro vicino, di trasferire le nuove conoscenze nella pratica clinica quotidiana sia in termini di prevenzione e diagnosi che in termini di terapia.

FORME DI DIABETE AD EREDITARIETÀ MENDELIANA

Introduzione

Nell'arco degli ultimi 25 anni si è venuta definendo una ormai lunga lista di forme di diabete in cui è possibile individuare il difetto in un singolo gene quale responsabile della alterazione della glicemia. Come accennato in precedenza e vedremo più avanti, alcune di queste forme possono essere confuse sul piano puramente clinico sia con il DMT1 che con il DMT2, mentre altre dal carattere sindromico – in cui al diabete si associano patologie a carico di vari organi/apparati (ad esempio il cuore o l'apparato genito-urinario) sono di solito più facilmente identificabili. In altre parole per queste forme di diabete è possibile stabilire le modalità con cui vengono trasmesse da una generazione all'altra disegnando un albero familiare, come avviene per note malattie genetiche, come ad esempio la fibrosi cistica, la fenilchetonuria o la distrofia muscolare di Duchenne. L'identificazione di queste forme prima sul piano clinico e successivamente il riscontro della mutazione genetica responsabile riveste una notevole importanza perché non solo consente di poter offrire una consulenza genetica alla famiglia, ma ha quasi sempre un impatto sulla impostazione della terapia e sulla valutazione – con buon margine di probabilità – del rischio di complicanze a lungo termine.

La forma più comune di diabete monogenico: il “MODY”

La forma di diabete mendeliano di gran lunga più frequente è senz'altro quella che tra i diabetologi è nota come “MODY”, l'acronimo di “Maturity Onset Diabetes (of the) Young”. Il MODY ha come caratteristica peculiare di insorgere in soggetti giovani (di solito al di sotto dei 25 anni di età) e di riconoscere una trasmissione autosomica dominante, che può essere sospettata nel momento in cui si riscontrano in una stessa famiglia tre generazioni consecutive con diabete: per intendersi – a titolo d'esempio – il paziente, suo padre e la nonna paterna. Il sospetto è di solito rafforzato dal fatto che il paziente, che molto frequentemente è riferito ai Centri di diabetologia pediatrica, è negativo per gli autoanticorpi del DMT1 (anticorpi anti-insulina, anti-GAD, anti-IA-2 e anti-ZnT8), la cui positività è al contrario considerata probatoria della diagnosi clinica di DMT1. Il MODY può essere causato da mutazioni in numerosi geni (17), ma se ci si sofferma sui geni in cui – al momento in cui scriviamo – le mutazioni vengono più frequentemente riscontrate il numero può essere ristretto a 7: GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, ABCC8 e KCNJ11 con i primi quattro a rappresentare da soli oltre il 70% dei casi pediatrici in Italia. Tra questi 7, il gene GCK è di gran lunga quello di maggior rilevanza tra i pazienti riferiti ai Centri pediatrici (18) oltrepassando da solo il 60% dei casi (19) ed annoverando centinaia di diagnosi molecolari nel nostro paese. L'importanza della corretta identificazione di questi soggetti risiede – paradossalmente – nell'evitare terapie farmacologiche (sia insulina che antidiabetici orali) in quanto assolutamente inappropriate (20) e nel poter fornire al paziente ed ai suoi familiari portatori della mutazione l'informazione che non andranno incontro ad alcuna complicanza cronica del diabete (21). Queste indicazioni possono essere fornite con assoluta tranquillità in quanto l'iperglicemia nei soggetti portatori di mutazioni nel gene GCK è estremamente modesta e stabile. Al contrario, i pazienti portatori di mutazioni HNF1A, la seconda causa di MODY in Italia, hanno delle manifestazioni cliniche spesso importanti, che possono facilmente essere confuse sia con il DMT1 che – più raramente – con il DMT2. L'importanza di arrivare ad una diagnosi molecolare della mutazione HNF1A risiede nel fatto che la maggior parte dei pazienti inizialmente trattati con insulina possono rispondere favorevolmente ad una terapia con antidiabetici orali della classe delle sulfaniluree o delle glinidi, con evidente miglioramento della qualità di vita del paziente. I portatori di mutazioni HNF1A sembrano andare incontro a complicanze del diabete nella stessa misura dei pazienti con DMT1 e DMT2. Queste considerazioni valgono anche per il gene HNF4A, stretto “parente” di HNF1A. Le mutazioni HNF1A e HNF4A sono riscontrate in Italia più raramente che nel nord Europa (22).

Una piccola rivoluzione: il diabete neonatale

La diagnosi clinica di diabete neonatale (DMN) viene effettuata in pazienti con esordio del diabete entro i primi sei mesi di vita e riconosce nella quasi totalità dei casi una origine genetica. Nell'ambito del DMN si riconoscono una forma permanente ed una forma transitoria, che recede in media tre-sei mesi dopo l'esordio. Il DMN è causato nella maggior parte dei casi italiani da mutazioni spontanee, che possono essere trasmesse dal soggetto affetto alle generazioni successive, ma sono stati anche riscontrati casi ad andamento familiare. Il numero dei geni implicati nel diabete neonatale ha superato le venti unità, ma i geni DMN più frequentemente implicati nella casistica italiana sono essenzialmente tre nella forma permanente (KCNJ11, INS e ABCC8) e due per la forma transitoria (ABCC8 e KCNJ11), che vede anche implicato in un alto numero dei pazienti un difetto del cromosoma 6 denominato disomia uniparentale paterna (UDP6). L'importanza della tempestiva diagnosi molecolare, che nei casi familiari può essere effettuata anche a livello prenatale, è in questo caso legata al fatto che i portatori di mutazioni in KCNJ11 (23) e ABCC8 (24) rispondono alla terapia con antidiabetici orali della classe delle sulfaniluree (25) e che questa terapia rimane efficace nel tempo (26). Il farmaco viene somministrato direttamente con il latte del biberon ed una diagnosi immediata alla nascita o addirittura prenatale fornisce la possibilità di instaurare la terapia appropriata al primo manifestarsi dell'iperglicemia, che in alcuni casi insorge nei primissimi giorni di vita. La diagnosi molecolare di mutazione INS invece (27), conferma la necessità di una terapia insulinica che si prevede permanente. Tuttavia le moderne tecnologie vengono in aiuto anche nei casi di diabete neonatale, dove è possibile utilizzare i microrinfusori di insulina anche in accoppiamento al monitoraggio continuo della glicemia (28, 29). I tre geni KCNJ11, INS e ABCC8 sono responsabili per oltre il 75% dei casi DMN di tipo permanente in Italia e più raramente -come accennato in precedenza- di casi con esordio più tardivo, che si configurano come “MODY” (30). Sorprendentemente i pazienti con DMN (forma permanente) sembrano poco soggetti a sviluppare complicanze vascolari a lungo termine (31).

È dunque evidente da quanto sopra riportato, che la diagnosi molecolare delle forme monogeniche di diabete fornisce elementi fondamentali dal punto di vista terapeutico e della consulenza genetica alla famiglia. Un dato fino ad ora non particolarmente evidente riguarda la consistenza numerica del diabete monogenico nell'ambulatorio di diabetologia pediatrica: dati recenti attestano come la diffusione sul territorio nazionale delle indagini genetiche e la facilità ad accedervi porti ad un riscontro più frequente delle diagnosi molecolari (32). Inoltre dati non ancora pubblicati della Società Italiana di Diabetologia ed Endocrinologia Pediatrica (SIEDP) su oltre 3.500 casi di diabete afferiti a 15 Centri di diabetologia pediatrica negli anni 2007-2012 mostrano come le forme monogeniche nel loro complesso (comprendendo anche le rarissime forme sindromiche, come la sindrome di Wolfram e l'insulino-resistenza estrema, anch'esse oggetto di indagine genetica) rappresentino circa il 6% del totale. Questo risultato ha una rilevanza eccezionale per quel che attiene la "qualità" della diagnosi eziologica del diabete pediatrico in Italia che si posiziona ai primi posti a livello internazionale superando persino paesi europei con elevatissimi standard assistenziali.

Conclusioni

In conclusione è possibile affermare che la diagnosi molecolare consente di implementare le terapie più consone per ciascun sottotipo di diabete mendeliano e formulare un referto genetico che impatta - naturalmente - sulla consulenza alla famiglia. La trasmissione delle informazioni sulle acquisizioni più recenti sull'argomento, curata attentamente dalla società scientifiche italiane del settore sembra raggiungere capillarmente i diabetologi clinici, che sempre più frequentemente richiedono i test genetici in maniera appropriata. La ottima diffusione ed accessibilità ai test genetici per le forme più frequenti consente di ottenere nel nostro paese risultati che si pongono ai vertici della diabetologia mondiale.

BIBLIOGRAFIA

1. Uno H, Tianxi C, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med* 2011; 30: 1105-1116.
2. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 22: 157-172.
3. Singal DP, Blajchman MA. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22: 429-432.
4. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, Mychaleckyj JC, Todd JA, Bonella P, Fear AL, Lavant E, Louey A, Moonsamy P; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084-1092.
5. Bingley PJ, Bonifacio E, Gale EA. Can we really predict IDDM? *Diabetes* 1993; 42: 213-220.
6. Bakay M, Pandey R, Hakonarson H. Genes involved in type 1 diabetes: an update. *Genes (Basel)* 2013; 4: 499-521.
7. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32: 468-478.
8. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, Hattersley AT, Weedon MN. A Type 1 Diabetes genetic risk score can aid discrimination between Type 1 and Type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2016; 39: 337-344.
9. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010; 363: 2339-2350.
10. Talmud PJ, Cooper JA, Morris RW, Dudbridge F, Shah T, Engmann J, Dale C, White J, McLachlan S, Zabaneh D, Wong A, Ong KK, Gaunt T, Holmes MV, Lawlor DA, Richards M, Hardy R, Kuh D, Wareham N, Langenberg C, Ben-Shlomo Y, Wannamethee SG, Strachan MW, Kumari M, Whittaker JC, Drenos F, Kivimaki M, Hingorani AD, Price JF, Humphries SE and Consortium U. Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1830-1840.
11. Prudente S, Dallapiccola B, Pellegrini F, Doria A, Trischitta V. Genetic prediction of common diseases. Still no help for the clinical diabetologist! *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 929-936.
12. Qi L, Parast L, Cai T, Powers C, Gervino EV, Hauser TH, Hu FB, Doria A. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2675-2682.
13. Qi L, Qi Q, Prudente S, Mendonca C, Andreozzi F, di Pietro N, Sturma M, Novelli V, Mannino GC, Formoso G, Gervino EV, Hauser TH, Muehlschlegel JD, Niewczasz MA, Krolewski AS, Biolo G, Pandolfi A, Rimm E, Sesti G, Trischitta V, Hu F, Doria A. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. *JAMA*. 2013; 310: 821-828.

14. Prudente S, Shah H, Bailetti D, Pezzolesi M, Buranasupkajorn P, Mercuri L, Mendonca C, De Cosmo S, Niewczas M, Trischitta V, Doria A. Genetic variant at the GLUL locus predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2015; 64: 2658-2663.
15. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32: 468-478.
16. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878-1884.
17. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S, Cherubini V, Guazzarotti L, Sulli N, Matschinsky FM, Lorini R, Iafusco D, Barbetti F and the Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetologia* 2001; 44: 898-905.
18. Lorini R, Klersy C, D'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, Bellané-Chatelot C, Frongia AP, Toni S, Meschi F, Cerutti F, Barbetti F and the Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in children with incidental hyperglycemia. A multicenter Italian study on 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32: 1864-1866.
19. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycemia. *Diabetologia* 2014; 57: 54-56.
20. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014; 311: 279-286.
21. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Marucci A, Grasso V, Trischitta V, Carella M, Barbetti F. Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital. *Diabetes Care* 2014; 37: e258-e260.
22. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, Tonini G, Dammacco F, Zanette G, Meschi F, Porzio O, Bottazzo GF, Crinò A, Lorini R, Cerutti F, Vanelli M, Barbetti F and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22-27.
23. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, Nocerino V, Bizzarri C, Toni S, Cerutti F, Monciotti C, Pesavento R, Iughetti L, Bernardini L, Bonfanti R, Gargantini L, Vanelli M, Aguilar-Bryan L, Stazi A, Grasso V, Colombo C, Barbetti F and the ISPED Early Diabetes Study Group. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia* 2011; 54: 1693-1701.
24. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E, Meschi F, Prisco F, Ciacco E, Cappa M, Torelli C, Cauvin V, Tumini S, Iafusco D, Barbetti F and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Sulphonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2210-2213.
25. Iafusco D, Bizzarri C, Cadario F, Pesavento R, Tonini G, Tumini S, Cauvin V, Colombo C, Bonfanti R, Barbetti F. No beta cell desensitisation after a median of 68 months on glibenclamide therapy in patients with KCNJ11-associated permanent neonatal diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 2736-2738.
26. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, Monciotti C, Toni S, Pedersen O, Hansen T, Federici L, Pesavento R, Cadario F, Federici G, Ghirri P, Arvan P, Iafusco D, Barbetti F and the Early onset diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008; 118: 2148-2156.
27. Ortolani F, Piccinno E, Grasso V, Papadia F, Panzeca R, Cortese C, Tummolo A, Vendemiale M, Barbetti F. Diabetes associated with dominant insulin gene mutations: outcome of 24-month, sensor-augmented insulin pump treatment. *Acta Diabetol*, pubblicato online 4 Agosto 2015 DOI 10.1007/s00592-015-0793-1.
28. Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F, Ignaccolo G, Maffei C, Confetto S, Cerutti F, Zanfardino A, Iafusco D. Successful treatment of young infants presenting Neonatal Diabetes Mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol*, pubblicato online 1 Febbraio 2016 DOI: 10.1007/s00592.015.0828.7.

29. Liu M, Sun J, Cui J, Chen W, Guo H, Barbetti F, Arvan P. INS-gene mutations: from genetics and beta cell biology and clinical disease. *Mol Aspects Med* 2015; 42: 3-18.
30. Iafusco D, Salardi S, Chiari G, Toni S, Rabbone I, Pesavento R, Pasquino B, de Benedictis A, Maltoni G, Colombo C, Russo L, Massa O, Sudano M, Cadario F, Porta M, Barbetti F and the Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). No sign of proliferative retinopathy in 15 patients with Permanent Neonatal Diabetes Mellitus with a median diabetes duration of 24 years. *Diabetes Care* 2014; 37: e181-e182.
31. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, Maffei C, Lombardo F, Franzese A, Delvecchio M, Marigliano M. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107: e15-e18.

L'assistenza diabetologica pediatrica in Italia

Franco Cerutti¹, Dario Iafusco², Ivana Rabbone¹, Santino Confetto², Angela Zanfardino², Laura Perrone² e il Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica S.I.E.D.P. (Coordinatore Fortunato Lombardo)

*Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica – Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche – Università di Torino – U.O.A. Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita;
Centro di Riferimento Regionale "G. Stoppoloni" – Seconda Università di Napoli – Napoli²*

L'ETEROGENEITÀ PATOGENETICA DEL DIABETE IN ETÀ PEDIATRICA IN ITALIA

In Italia vivono circa 20.000 bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 (DMT1) per i quali il Registro Italiano per il Diabete di Tipo 1 (R.I.D.I.), nato nel 1997 come progetto interassociativo SID-SIEDP (1), ha stimato nelle regioni peninsulari un'incidenza compresa tra 8,1/100.000 bambini di età compresa tra zero e quattordici anni e 15,1/100.000. Fanno eccezione le due isole maggiori, nelle quali si è sfiorata una incidenza di 20/100.000 in Sicilia per arrivare in Sardegna a 40/100.000 bambini di età inferiore a 14 anni. Il tasso di incidenza del DMT1 aumenta di circa il 3% all'anno con una progressiva riduzione dell'età alla diagnosi: sebbene infatti il maggior numero di esordi continui a manifestarsi nella fascia tra i 9 e gli 11, sempre più bambini vengono diagnosticati in età prescolare (al di sotto dei 3 anni).

La classificazione del diabete mellito in età pediatrica è profondamente mutata in questi ultimi anni: al DMT1 che rimane la più frequente entità nosologica dell'infanzia (pari circa all'88-90% della casistica) si sono affiancate altre forme di diabete non autoimmune, per lo più genetiche, con importanti implicazioni sia per le decisioni terapeutiche che per l'approccio educativo. La consapevolezza che il diabete in età infantile e adolescenziale sia molto più eterogeneo di quanto si pensasse, rende imprescindibile, subito dopo la diagnosi di diabete, l'approfondimento della patogenesi nei singoli casi. La corretta classificazione del tipo di diabete, in precedenza fondata solo sul criterio dell'età, è stata notevolmente facilitata grazie alla proficua collaborazione all'interno tra i membri del Gruppo di Studio sul Diabete della S.I.E.D.P. e le Società Scientifiche dell'adulto. Questa ha consentito di poter utilizzare nei pazienti più giovani una serie di metodiche di indagine (dai markers autoimmuni del diabete ai test genetici più sofisticati) difficilmente applicabili soprattutto su larga scala, in altre età della vita.

In presenza di iperglicemia nel bambino e adolescente è imprescindibile il dosaggio dei markers autoimmuni (ICA = Islet Cell Antibodies; GAD = anticorpi anti Decarbossilasi dell'Acido Glutammico; IA2 = anticorpi anti tirosin fosfatasi; IAA = anticorpi anti insulina e ZnT8 = anticorpi anti trasportatore dello zinco 8) necessario per confermare o meno la diagnosi di diabete autoimmune tipo 1 (2, 3). Il dosaggio contemporaneo di tutti i 5 markers riduce la possibilità di falsi negativi e permette di diagnosticare il 98,2% delle forme autoimmuni. Il 2% circa di forme di diabete che fenotipicamente sembrano essere autoimmuni, ma che presentano la negatività di tutti i markers, potrà essere ulteriormente ridotto con indagini di proteomica, oggi ancora considerate sperimentali.

Circa il 4-6% dei bambini con DMT1 hanno un familiare di 1° grado con diabete e/o patologie autoimmuni. autoimmuni. Queste ultime possono comparire prima o dopo la diagnosi di diabete nello stesso bambino: la tiroidite di Hashimoto viene riscontrata in circa il 12-15% della popolazione pediatrica (di solito in pubertà), la celiachia nel 6% circa dei casi, la

sclerosi multipla nell'1-2% dei casi e l'Addison nell'1% (4). I bambini nei quali la celiachia viene diagnosticata dopo l'esordio di diabete, hanno un'età significativamente più giovane rispetto a quella dei bambini con celiachia diagnosticata prima dello sviluppo di DMT1, suggerendo che la eliminazione precoce di glutine sia un fatto che ritarda la comparsa di iperglicemia (5).

In età pediatrica la negatività dei marker autoimmuni alla diagnosi deve indirizzare le indagini verso gli altri tipi di diabete non autoimmune, quali le 13 forme da mutazione monogenica (MODY) (Tabella 1), quelle da mutazione del DNA mitocondriale delle beta cellule pancreatiche (*Diabete Mitocondriale*), il diabete ad esordio nei primi sei mesi di vita (*Permanent Diabetes Mellitus of Infancy*), il diabete correlato a obesità ed insulino-resistenza grave (*Diabete Tipo 2 dell'adolescente*), le forme secondarie a patologia o ablazione pancreatica (*Fibrosi cistica* e *Talassemia*) e le forme sindromiche (*S. di Wolfram*, *Atassia di Friederich*, *Sindrome di Prader Willy* ecc.).

Il MODY è la forma di diabete non autoimmune più nota da tempo e diffusa e tra le varie forme di MODY, la mutazione della glucochinasi (MODY-2) è la più comunemente diagnosticata nei bambini in Italia. Il Gruppo di Studio Diabetologia della S.I.E.D.P. sulla base della casistica raccolta nelle SDP ha recentemente validato il questionario SEVEN IF utile per l'identificazione clinica dei soggetti in cui attuare l'indagine genetico-molecolare: sette risposte affermative danno la certezza della diagnosi, sei su sette suggeriscono una elevata probabilità di mutazione (6):

Questionario SEVEN IF per l'identificazione dei casi con probabile mutazione della glucochinasi (MODY-2)	
Assenza dei markers autoimmuni (GAD e/o IA2 e/o IAA e/o ZnT8)	SI - NO
Terapia insulinica non praticata per lungo periodo	SI - NO
Emoglobina glicosilata (HbA1c) > 6% 42 mmoli/moli	SI - NO
Età di esordio compresa tra i sei mesi e i 25 anni	SI - NO
Almeno un genitore o un nonno affetto da diabete mellito	SI - NO
Assenza di segni patognomonic di altre forme di diabete (obesità, acantosi, ecc.)	SI - NO
Assenza di altre patologie iperglicemizzanti	SI - NO

LA ORGANIZZAZIONE SANITARIA E LA QUALITÀ DELLE CURE IN DIABETOLOGIA PEDIATRICA IN ITALIA

L'Italia è stata uno dei primi Paesi ad aver prodotto una legge sull'assistenza diabetologica e ad aver previsto sino dal 1987 la istituzione di Strutture di Diabetologia Pediatrica (SDP) in ogni regione dirette dal pediatra diabetologo, che hanno raggiunto elevati standard assistenziali, paragonabili agli altri Paesi Europei. La legge del 1987 ha preceduto di circa 5 anni il pronunciamento dell'IDF e dell'International Society of Pediatric and Adolescents Diabetes (ISPAD), che riconosceva le particolari necessità dei bambini e degli adolescenti asserendo che: "Poiché sono individui in fase di accrescimento, i bambini e gli adolescenti con diabete hanno specifiche e diverse necessità. Queste devono essere riconosciute e soddisfatte sia dalla popolazione generale che dagli operatori sanitari... Un bambino non può lottare per i suoi diritti. Pertanto, è compito della società fornire aiuto al bambino e alla famiglia. Quest'aiuto dovrebbe includere risorse mediche, sociali, pubbliche, impegno da parte dei Governi e delle industrie interessate nel settore della Diabetologia pediatrica" (8).

Nel 2003, sulla base delle Consensus Guidelines 2000 dell'ISPAD, la S.I.E.D.P. ha elaborato le sue prime "Linee-guida clinico-organizzative per il diabete in età evolutiva" (9), in accordo con le indicazioni legislative italiane. Il documento propone un modello d'assistenza al bambino e adolescente con DMT1 articolata su tre livelli: quello di base in cui è individuato il ruolo dei pediatri di libera scelta e medici di medicina generale (PLS/MMG), il secondo livello riferito a Strutture Specialistiche Pediatriche di Diabetologia (SSPD) che operano nell'ambito di Unità Operative di Pediatria e il terzo livello specifico dei Centri Regionali di Riferimento per la Diabetologia Pediatrica (CRRDP). Nel corso del 2012 (gennaio-agosto) è stata condotta un'indagine sulle caratteristiche dei centri pediatrici italiani (10) attraverso una scheda inviata

Tabella 1 ♦ Classificazione del diabete non autoimmune in età pediatrica (7).

Nome	Gene Mutato	Sintomi	Età alla diagnosi	Terapia	Complicanze
MODY-1	HNF4alfa	Macrosomia ed ipoglicemie alla nascita. Progressiva apoptosi beta cellulare con comparsa di diabete in pubertà o nel giovane adulto	Nascita-Pubertà	Dieta- Insulina-Sulfaniluree	Frequenti
MODY2	Glucochinasi	Lieve iperglicemia a digiuno (>100 mg/dl) e postprandiale (>140 mg/dl)	Nascita	Dieta	Rare
MODY3	HNF1alfa	Iperglicemia e chetoacidosi. Ridotta soglia renale al glucosio	Pubertà	Insulina e possibilità di usare sulfaniluree a basso dosaggio	Frequenti
MODY4	IPF-1-PDX1	Eterozigote: lieve iperglicemia. Omozigote: aplasia pancreatica	Eterozigote: età adulta. Omozigote: diabete neonatale	Eterozigote: dieta. Omozigote: insulina	Rare
MODY5	HNF1beta	Diabete e malformazioni urogenitali	Pubertà o giovane adulto	Dieta-Insulina e possibilità di usare sulfaniluree a basso dosaggio	Rare
MODY6	NEUROD1	Lieve iperglicemia	Giovane adulto	Dieta-Insulina	Non definite
MODY7	KLF11	Lieve iperglicemia	Giovane adulto	Dieta-Insulina	Non definite
MODY8	CEL (Carbossil Estere Lipasi)	Interessamento sia del pancreas endocrino (diabete) che esocrino (mal digestione)	Giovane adulto	Dieta-Insulina-Enzimi pancreatici	Non definite
MODY9	PAX4	Iperglicemia			Non definite
MODY10	INS	Produzione di insulina anomala e discrepanza tra c-petide e insulinemia. Apotosi beta cellule	Diabete dell' "Infancy"	Insulina	Frequenti
MODY11	BLK Tirocinasi Linfocita B specifica	Iperglicemia di grado variabile	Età pediatrica		Non definite
MODY12	ABCC8-SUR1	Iperglicemia	Diabete dell' "Infancy"	Insulina-Sulfanilurea	Non definite
MODY13	KCNJ11-KIR	Iperglicemia	Diabete dell' "Infancy"	Insulina-Sulfanilurea	Non definite
Mitocondriale	DNA mitocondriale	Eredità diagenica-Diabete, sordità neurosensoriale-maculopatia con daltonismo acquisito	Età pediatrica, puberale e del giovane adulto	Insulina	Frequenti

a tutti i componenti del Gruppo di Studio Diabetologia della S.I.E.D.P. Sono stati individuati 68 centri che hanno in cura 15.563 pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Nella Tabella 2 sono riportati, in sintesi, le tipologie delle strutture di diabetologia pediatrica e il numero di soggetti in cura regione per regione.

Il buon livello di qualità assistenziale raggiunto dalla Diabetologia Pediatrica Italiana è dimostrato dallo studio multicentrico "International Quality of Care for type 1 Diabetes Group" sulla qualità delle cure dei bambini con diabete di molti paesi del mondo, presentato al congresso dell'European Association for the Study of Diabetes" (EASD) del 2013. Utilizzando come parametro l'emoglobina glicata (HbA1c %) si è osservato che tra i soggetti <15 anni di età gli italiani avevano il valore medio migliore in Europa (Figura 1). Le categorie più a rischio erano invece gli adolescenti e i giovani adulti (15 e 25 anni), ma anche in questa fascia di età i risultati italiani erano più adeguati (Figura 2) (11). La qualità della assistenza diabetologica pediatrica in Italia peraltro ha compiuto notevoli passi avanti nell'ultimo decennio come dimostra il confronto di questi dati con quelli del 2005 quando l'indagine MCDC (Metabolic Control in Diabetic Children) aveva riscontrato un valore medio intorno all'8,8% (12).

Tabella 2 ♦ Distribuzione di centri pediatrici in Italia, durante il 2012.

Regione	OD	UOS	UOSd	UOC	Numero totale di centri	Numero totale di pazienti (età < 18 anni) in trattamento
Valle d'Aosta	1				1	35
Piemonte	3			1	4	815
Lombardia	6	2			8	1965
Trentino	1	1			2	365
Friuli -Venezia Giulia		2			2	253
Liguria	3				3	568
Veneto	2	1		1	4	768
Emilia-Romagna	6				6	802
Toscana	2	1	1		4	964
Marche				1	1	500
Umbria		1			1	265
Lazio		2		1	3	1619
Abruzzo	1	1			2	400
Campania		2		1	3	978
Puglia	5	1			6	620
Basilicata	1				1	20
Calabria	10				10	335
Sicilia	1	2	1		4	1766
Sardegna	2	1			3	2610
Total	44	17	2	5	68	15648

Legenda:

OD - Unità Operativa Dipartimentale;

UOS - Unità Operativa Semplice;

UOSd - Unità Operativa Semplice dipartimentale;

UOC - Unità Operativa Complessa.

LE RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DEL BAMBINO CON DIABETE IN ITALIA

Nel corso di questi anni la S.I.E.D.P. ha elaborato numerose raccomandazioni volte ad uniformare l'assistenza al bambino con diabete sul territorio nazionale, quali: le linee guida sul trattamento della chetoacidosi diabetica, patrocinata anche dalla Società Italiana di Medicina delle Emergenze ed Urgenze Pediatriche (SIMEUP) (13), sull'automonitoraggio (14), sulla terapia insulinica (15) e sull'utilizzo del microinfusore di insulina (16).

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DELLA CHETOACIDOSI E PREVENZIONE DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA ALL'ESORDIO IN ITALIA

La chetoacidosi in età pediatrica è una complicanza acuta che, se non trattata tempestivamente ed adeguatamente, può comportare un elevato rischio di mortalità e morbilità, per cui sono necessari una diagnosi precoce, un corretto trattamento e un attento monitoraggio del quadro clinico e delle sue complicanze. Soprattutto nel caso delle forme gravi la

Figura 1 ♦ International Quality of Care for type 1 Diabetes Group (EASD 2013). Pazienti con diabete tipo 1 in età pediatrica.

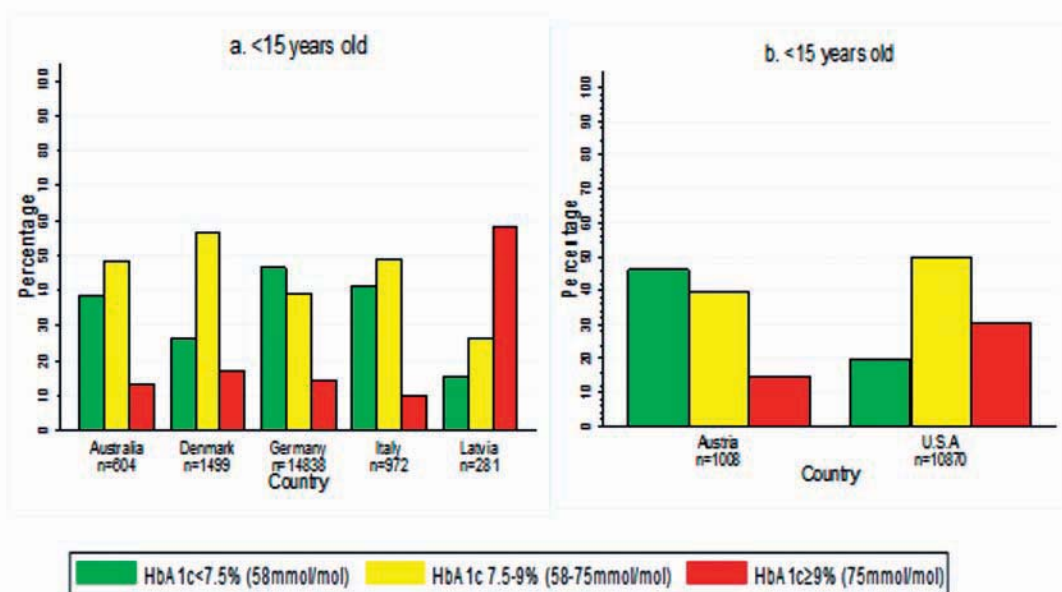
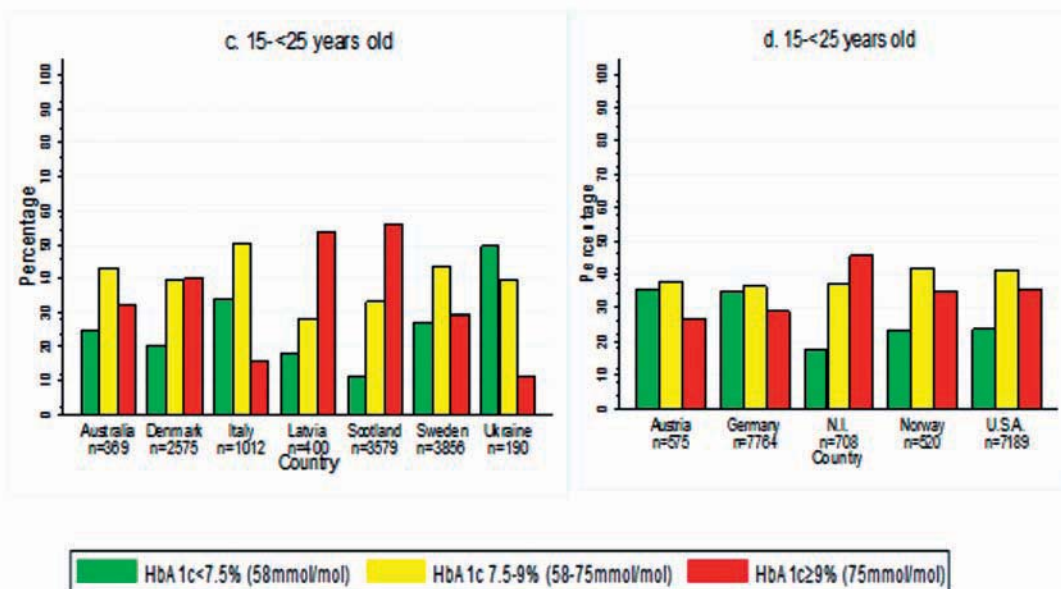


Figura 2 ♦ International Quality of Care for type 1 Diabetes Group (EASD 2013). Pazienti con diabete tipo 1 in età adolescenziale.



gestione va effettuata in strutture che abbiano notevole competenza nel trattamento e siano dotate di team di esperti sotto la supervisione di un pediatra diabetologo (17).

In considerazione della eterogeneità della tipologia delle SDP sul territorio nazionale, della disomogenea esperienza nella gestione della chetoacidosi e dei differenti quadri di presentazione viene consigliato il tempestivo trasferimento in strutture qualificate (identificate nei Centri di Riferimento Regionale secondo il Piano nazionale del Diabete) (18).

Soprattutto in presenza di chetoacidosi grave, come avviene in bambini di età inferiore ai 6 anni, si dovrebbe quindi evitare il ricovero in Rianimazione e procedere al trasferimento in SDP di elevata esperienza entro le prime due ore di trattamento durante le quali deve essere iniziata solo terapia reidratante con soluzione fisiologica e possono anche essere eseguiti gli accertamenti di base che non devono ritardare l'invio del bambino.

C'è ancora molto da fare in Italia per quel che riguarda la prevenzione in età pediatrica della chetoacidosi grave ed il coma all'esordio del diabete. La Tabella 3 mostra la prevalenza di chetoacidosi all'esordio in diversi studi italiani: essa si mantiene ancora oggi molto elevata e non sembra essersi ridotta nel tempo.

In uno studio recente (19) è stata analizzata la prevalenza di chetoacidosi in campione di 2.453 bambini neo-diagnosticati nel biennio 2012-2013 in 68 SDP italiane. La chetoacidosi è stata riscontrata nel 38,5% dei soggetti e nel 10,3% era di grado severo (pH <7,1). Considerando solo i bambini con età inferiore a 6 anni all'esordio di DMT1, la chetoacidosi era presente nel 72% e nel 16,7% in forma grave. L'edema cerebrale si è manifestato nello 0,5% della casistica totale.

Un tentativo efficace di prevenzione della chetoacidosi diabetica è stato realizzato attraverso la "Parma Campaign", promossa nelle scuole e negli ambulatori dei pediatri di famiglia di Parma e Provincia, dove venne apposto un poster con la fotografia di un bambino che dorme sorvegliato dai suoi genitori preoccupati e nel quale venivano forniti messaggi semplici e pratici: "Il tuo bambino beve e urina più del solito? Ha ripreso a fare la pipì a letto? Accertati che non abbia lo zucchero alto nel sangue. Consulta oggi stesso il tuo pediatra. Anche i bambini possono avere il diabete".

La campagna di Parma, che è stata poi replicata con successo in altri Paesi, riuscì a ridurre l'incidenza di chetoacidosi dal 78% al 12,5% nell'arco di due anni; uno studio condotto dopo otto anni ne ha confermato l'efficacia anche sul lungo periodo sottolineando peraltro la necessità di rinnovare periodicamente l'intervento preventivo (20).

Sulla scorta di questa interessante esperienza la S.I.E.D.P. ha intrapreso quest'anno una campagna di prevenzione a livello nazionale che si avvarrà non solo della stampa di manifesti ma utilizzerà anche mezzi più moderni di comunicazione per raggiungere ampie fette di popolazione ed indurre i genitori a ricorrere alle cure del Pediatra ai primi sintomi di malattia (Figura 3).

LE RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA INSULINICA IN ETÀ PEDIATRICA ITALIA

Da sempre in pediatria e in Italia in particolare si è insistito sulla necessità di personalizzare la terapia insulinica tenendo conto dell'età e delle caratteristiche peculiari del bambino e dell'adolescente rispetto all'adulto (21).

Sebbene la fisiologica secrezione di insulina non possa essere eguagliata da alcuno schema di terapia sostitutiva, oggi

Tabella 3 ♦ Incidenza di chetoacidosi diabetica nei bambini italiani.

Studio	Periodo rilevazione	Metodo identificazione	Num pazienti Età	Definizione chetoacidosi	Incidenza %
Sebastiani 1992	1989-1990 Italia	Studio coorte	1970 <14 anni	pH <7,3	36,6
Pocecco 1993	1987-1990 Italia	Cartella clinica Registri esenzione	730 <16 anni	pH <7,3	41,1
Vanelli 1999	1991-1997 Provinciale	Studio prospettico	546 <13 anni	pH <7,3	51,8 (totale) 12,5 (Parma) 83,0 (Piacenza e Reggio Emilia)
Prisco 2006	2003 Campania	Cartella clinica	1180 <18 anni	pH <7,3	32,2
Vanelli 2007	1999-2006 Provinciale	Studio prospettico	730 <16 anni	pH <7,3	52,7 (totale) 12,5 (Parma) 80,9 (Piacenza e Reggio Emilia)
Marigliano 2012	2000-2011 multicentrico	Studio coorte	5100 <16 anni	pH <7,3	34,7
Zucchini 2016	2012-2013 multicentrico	Cartella clinica	2453 <14 anni	pH <7,3	38,5 grave (pH <7,1) 16,7

Figura 3 ♦ Manifesto della campagna di prevenzione della chetoacidosi diabetica elaborato dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica.



disponiamo di preparati insulinici e strumenti di somministrazione che consentono di mimarla efficacemente. Va comunque ricordato che i nuovi analoghi dell'insulina, non sono immediatamente prescrivibili in età pediatrica allorché vengono immessi in commercio ma necessitano di lunga fase di sperimentazione.

Il bambino con diabete presenta alcune peculiarità quali:

- *peculiarità anatomiche*: il sottocutaneo più sottile aumenta il rischio di iniezione intramuscolare, assorbimento più rapido e minore durata d'azione dell'insulina;
- *peculiarità della secrezione insulinica*: più giovane è l'età del bambino, minore è la secrezione residua di insulina e più elevata è necessità di garantire un'adeguata insulinizzazione basale;
- *peculiarità della farmacocinetica insulinica*: più basso il volume di insulina somministrata corrisponde un più rapido l'assorbimento e più breve durata d'azione;

– *peculiarità correlate alla crescita e sviluppo*: le modificazioni dell'assetto ormonale alla pubertà inducono una fisiologica e transitoria fase di insulino-resistenza che modificano il fabbisogno e modalità di somministrazione dell'insulina.

Ulteriore complessità della condotta terapeutica deriva dalla incostante assunzione del cibo del bambino, spesso associata a malattie intercorrenti e che può arrivare in adolescenza a veri e propri disturbi del comportamento alimentare.

Nella scelta del regime insulinico interviene anche il bisogno di *omologazione* con i coetanei che comporta per i bambini più piccoli il piacere di consumare insieme lo spuntino a scuola e per l'adolescente la frequentazione di pub, pizzerie e fast-food soprattutto nei fine-settimana.

L'insieme di questi fattori ha fatto sì che si sia sviluppata e proposta una notevole molteplicità di schemi di terapia insulinica basati sullo stile di vita e sulle situazioni contingenti.

In Tabella 4 a titolo esemplificativo sono riportati alcuni schemi di terapia differenziati in base all'età.

LA DIABETOLOGIA PEDIATRICA ITALIANA E L'USO DELLE TECNOLOGIE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

Nonostante che la terapia con microinfusore sottocutaneo di insulina sia stata introdotta da circa 20 anni, la sua diffusione in Italia è iniziata solo nell'ultimo decennio: tra il 2005 e il 2013 si è registrato un aumento di circa 4 volte del numero di microinfusori applicati a bambini ed adolescenti. Una recente *survey*, coordinata anche dal nostro gruppo, ha rilevato che nel bambino e adolescente la prevalenza attuale dell'uso di microinfusori è del 27%, superiore a quella degli adulti italiani e sovrapponibile a quella delle casistiche pediatriche europee (22).

Già dal 2008, il Gruppo di Studio Diabete della S.I.E.D.P. aveva pubblicato le linee guida per l'utilizzo del microinfusore in età pediatrica, delineando una vera e propria "via italiana" all'utilizzo di tale presidio, che teneva conto delle peculiari abitudini alimentari correlate al clima e stagione, della utilità di un consenso informato e della necessità di omologazione e di stile di vita che caratterizzano le età pediatriche rispetto all'adulto. Dopo un'ampia disamina della letteratura, infatti, il Gruppo ha elaborato raccomandazioni basate sull'evidenza per quanto attiene alla selezione del soggetto, alla

Tabella 4 ♦ Schemi insulinici proposti da diabetologi pediatri italiani (da voce bibliografica 14 modificata).

Età	Microinfusore	Basale bolo con analoghi	Basale bolo con Insulina umana regolare e NPH
Prescolare	La terapia di scelta in questa fascia d'età dovrebbe essere la CSII, come ampiamente documentato dalle linee guida NICE e da numerosi lavori pubblicati negli ultimi anni.	L'uso degli analoghi, non solo ad azione rapida, ma anche lenta, è stata autorizzata anche nei bambini in età prescolare, a partire dai 2 anni sia per quanto riguarda Glargine, che Detemir. Per Tresiba autorizzata dall'EMA a partire da 1 anno di età non esistono dati consolidati sull'utilizzo clinico per fasce di età. Le ipoglicemie notturne si verificano significativamente meno spesso dopo la somministrazione a colazione dell'analogo lento.	In casi selezionati (scarsa compliance), per andare incontro alle esigenze dei bambini e delle famiglie, è possibile pensare a schemi terapeutici che prevedano la somministrazione di una miscela di insulina NPH e regolare, sia per limitare il numero di iniezioni, fattore che potrebbe pregiudicare l'aderenza al trattamento, che per coprire gli spuntini di metà mattina e merenda. Rimane comunque di prima scelta l'uso dell'analogo rapido prima del pasto serale per ridurre il rischio di ipoglicemie notturne.
Scolare	La terapia con Microinfusore è indicata per ridurre il rischio di ipoglicemia, migliorare la qualità della vita, migliorare il controllo glicemico se i pazienti e le famiglie sono motivati ed adeguatamente istruiti.	La terapia basal bolus con un analogo lento e 3-4 iniezioni giornaliere di analogo rapido prima dei pasti è la prima scelta terapeutica. È possibile prevedere l'uso di insulina regolare a colazione quando in orario scolastico non è possibile una somministrazione di analogo rapido a metà mattinata (lavoro dei genitori, incompleta autonomia del bambino).	L'uso dell'insulina rapida dev'essere contemplata per migliorare la compliance della famiglia e dei bambini quando somministrazioni frequenti di analogo rapido non sono tollerate dai pazienti o non possono essere praticamente eseguite (orario scolastico, lavoro dei genitori). L'uso dell'analogo rapido prima del pasto serale riduce il rischio di ipoglicemie notturne.
Adolescente		In questa fascia di età si preferisce l'analogo ad azione rapida. Molti teenagers consumano snack durante il giorno, e un ideale schema basal-bolus può comprendere anche 6-7 somministrazioni di ????	

scelta del microinfusore, al tipo di insulina da utilizzare, alla gestione delle emergenze. Un capitolo a parte è stato dedicato anche al possibile utilizzo della terapia con pompa di insulina nei bambini di età prescolare e nei rari casi di diabete neonatale da mutazione KIR o SUR prima dello svezzamento con sulfanilurea (23).

Tra i criteri di scelta del bambino e adolescente nel quale usare il microinfusore, i primi posti spettano al mediocre compenso metabolico nonostante la intensificazione della terapia multiniettiva, alla elevata ricorrenza di ipoglicemie, alla necessità di flessibilità nella vita quotidiana, e/o di basso dosaggio insulinico come avviene nei neonati e nei bambini molto piccoli (24), e alla correzione del fenomeno alba.

Lo studio VIP KIDS, ha dimostrato che la qualità di vita dei bambini che utilizzano il microinfusore, a parità di controllo metabolico raggiunto, è superiore rispetto ai bambini in terapia insulinica con somministrazioni multiple.

Il drop-out dal microinfusore in età pediatrica sembra essere modestamente superiore rispetto a quello riportato negli adulti ma molto più basso di quello di casistiche pediatriche americane o europee. I motivi del drop-out erano diversi a seconda dell'età, con una maggiore frequenza dei problemi legati all'indossabilità della pompa, relativi al mancato conseguimento dei target glicemici attesi negli adolescenti e/o dovuti ad infezione o irritazione cutanea nei bambini più piccoli (25).

CONCLUSIONI

La qualità delle cure erogate dai Diabetologi Pediatri italiani è andata evolvendo velocemente ed ha raggiunto, negli ultimi anni, elevati standard di efficienza e risultati. Le peculiarità dello stile di vita del bambino e dell'adolescente hanno fatto sì che i pediatri abbiano saputo adattare la terapia insulinica alle caratteristiche di ciascun paziente. Grazie alla elaborazione di raccomandazioni e di linee guida, si sta completando anche l'opera meritoria di omologazione delle cure su tutto il territorio nazionale creando centri di riferimento regionali e reti di assistenza regionali che comportano la riduzione delle migrazioni di pazienti da una regione all'altra.

BIBLIOGRAFIA

1. Cherubini V. RIDI: the registry of type 1 diabetes in Italy. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16: 203-205.
2. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 2347-2352.
3. Petruzalkova L, Ananieva-Jordanova R, Vcelakova J, Vesely Z, Stechova K, Lebl J, et al. The dynamic changes of zinc transporter 8 autoantibodies in Czech children from the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2013; 19: 848-854.
4. Lebovitz HE. Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15 Suppl 2: S21-S28.
5. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294-1298.
6. Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, Caredda E, Cocozza S, Delvecchio M, Mozzillo E, Pirozzi D, Prisco F, Rabbone I, Sacchetti L, Tinto N, Toni S, Zucchini S, Iafusco D, and Italian Study Group on Diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Identification of Candidate Children for Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 2 (MODY2) Gene Testing: A Seven-Item Clinical Flowchart (7-iF). *PlosOne* 2013; 8: 79933-79942.
7. Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cappa M, Cardella F, Cherubini V, D'Annunzio G, Iafusco D, Lombardo F, Maffei C, Rabbone I, Toni S, Zucchini S e il Gruppo di Studio Diabete della SIEDP. Assistenza Diabetologica Pediatrica in Italia- Manuale Manuale operativo per l'applicazione del "Piano sulla Malattia Diabetica in età pediatrica". Mediserve Editore 2014, pag. 6.
8. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
9. SIEDP: Linee guida clinico organizzative per il diabete in età evolutiva. *SIEDP News* 2003; 6.
10. Giorgetti C, Ferrito L, Zallocco F, Iannilli A, Cherubini V and Study Group for Diabetes of ISPED Organization and regional distribution of centers for the management of children and adolescents with diabetes in Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41: 74-81.
11. MacKnight J, Cherubini V, et al. 49° Meeting internazionale dell'European Association for the Study of Diabetes, Barcellona 2013.

12. Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F. Nationwide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 692-699.
13. Rabbone I, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, Chiari G, D'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Patera P, Scaramuzza A, Toni S, Tumini S, Zucchini S, Gruppo di Studio sul Daibete SIEDP. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica. *Acta Biomed* 2015; Vol. 86, Quaderno 1: 5-26.
14. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, d'Annunzio G, Frongia AP, Lombardo F, Monciotti AC, Rabbone I, Schiaffini R, Toni S, Zucchini S, Frontino G, Iafusco D; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. *Acta Diabetol* 2014; 51: 173-184.
15. Tumini S, Biagioni M, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cherubini V, Chiari G, Crinò A, D'Annunzio G, Franceschi R, Frongia AP, Iafusco D, Iughetti L, Maffei C, Maltoni G, Marigliano M, Patera P, Piccini B, Rabbone I, Schiaffini R, Scaramuzza A, Toni S, Zucchini S e il Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP Raccomandazioni sulla terapia insulinica in età pediatrica. *Acta Biomed* 2015; 86 - Quad. 4.
16. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, Toni S, Scaramuzza A, Bonfanti R, Cherubini V, Franzese A, Frongia AP, Iafusco D, Sulli N, Tumini S, Curto O, Miassimelli M and Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed* 2008; 79: 57-64.
17. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 154-179.
18. Ministero della Salute - DG Programmazione Sanitaria - Commissione Nazionale Diabete. Piano sulla Malattia Diabetica 2012, pp. 1-78.
19. Zucchini S, Scaramuzza AE, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, Chiari G, d'Annunzio G, Frongia AP, Iafusco D, Maltoni G, Patera IP, Toni S, Tumini S, Rabbone I, Diabetes Study Group Of The Italian Society For Pediatric Endocrinology And Diabetology Isped. A Multicenter Retrospective Survey regarding Diabetic Ketoacidosis Management in Italian Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2016; 571: 9470.
20. Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. *Diabetes Care* 2007; 30: e12.
21. Bonfanti R, Cardella F, Cerutti F, Chiari G, Crinò A, D'Annunzio G, et al. Raccomandazioni sulla terapia insulinica in età pediatrica 2005 (Coordinatori: F. Meschi, S. Salardi). *SIEDP News* 2005; 1: 1-22.
22. Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R, Laviola L, Bruttomesso D; Italian Study Group on Diffusion of CSII in Italy. Survey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). *Acta Diabetol* 2015; 1: 148-154.
23. Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F, Ignaccolo G, Maffei C, Confetto S, Cerutti F, Zanfardino A, Iafusco D Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol* 2016; 1: 84-91.
24. Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, Iafusco D, Lombardo F, Toni S, Tumini S, Cerutti F. Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 707-709.
25. Lombardo F, Scaramuzza AE, Iafusco D. Failure of glycated hemoglobin drop after continuous subcutaneous insulin infusion initiation may indicate patients who discontinue: a 4-year follow-up study in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2012; 49: 99-105.

La transizione nell'assistenza al passaggio fra età evolutiva ed età adulta

Ivana Rabbone

Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino

Negli ultimi 25 anni la prevalenza del diabete tipo 1 nei bambini e negli adolescenti è raddoppiata e ci si aspetta un ulteriore incremento nei prossimi 15-20 anni (1). Analogamente, con l'aumento dell'obesità in età pediatrica, anche l'incidenza del diabete tipo 2, seppur attualmente bassa, sta aumentando ed aumenterà nel prossimo futuro (2).

Un'importante conseguenza dell'aumento della prevalenza del diabete in età pediatrica è che una grossa popolazione di giovani affetti da diabete tipo 1 e tipo 2 deve e dovrà transitare dal diabetologo pediatra al centro diabetologico per adulti, nel rispetto e nella garanzia del diritto alla qualità della cura. La fase di transizione tra l'infanzia e l'età adulta, coincide con l'adolescenza che rappresenta un periodo vulnerabile della vita di una persona e quindi anche di chi è affetto da una patologia cronica. In particolare in accordo con le teorie di Arnett (3), nella società attuale un giovane adulto raggiunge l'età matura, in cui assume un ruolo definito, solo fra i 25 e 30 anni, allungando quindi il periodo adolescenziale alla fascia 18-24 anni. In questa fascia d'età, quando è anche presente una patologia cronica come il diabete, la presa di coscienza della malattia e il rapporto con il sistema sanitario di cura può essere ancora critico. Infatti in questo periodo caratterizzato da "fragilità", l'adolescente o giovane immaturo deve rispondere a richieste interne (forte spinta a costruire la propria identità, volontà di allontanarsi dall'immagine del ragazzo che è stato in passato e dai modelli adulto-genitoriali che hanno guidato la sua vita) ed esterne (nuove amicizie e relazioni, la scuola, i pari età e la forza di omogeneizzazione al gruppo di riferimento); non sempre la condizione diabete trova una adeguata collocazione nella vita del ragazzo, rischiando di essere "dimenticata", negata, odiata e combattuta senza armi adeguate. La motivazione alla cura e ad uno stile di vita corretto diminuisce o si altera; contemporaneamente, l'adolescente diventa per la prima volta l'interlocutore privilegiato al momento delle visite al centro diabetologico. Tuttavia, sebbene nella maggior parte dei casi egli abbia raggiunto l'autonomia gestionale, raramente ha assunto vera consapevolezza e responsabilità nei confronti della sua malattia, dal momento che risulta anche difficile una rappresentazione futura di sé (4).

L'approccio all'interno della struttura pediatrica è fortemente centrato sulla famiglia, svolto in un'atmosfera informale e talora "protettiva", attenta allo sviluppo psicofisico, all'inserimento nel mondo della scuola e dei coetanei, alla qualità della vita. Il passaggio nel mondo dell'adulto sposta l'attenzione direttamente sul paziente, che si vuole conscio dei rischi per la propria salute e di conseguenza responsabile di sé, mentre il rapporto con il team medico infermieristico diviene più diretto e formale.

Una recente revisione sistematica della letteratura che ha preso in considerazione 43 studi degli ultimi 13 anni (2001-2014), pur con il limite rappresentato dalla scarsità di lavori di alta qualità, ha evidenziato una significativa riduzione della frequenza delle visite presso i centri di diabetologia dell'adulto dopo la transizione, sottolineando invece alcune preliminari evidenze sul ruolo positivo di un programma di transizione strutturato (5). Diversi lavori hanno infatti evidenziato che, quando la transizione non sia adeguatamente programmata, gli adolescenti e i giovani adulti sono ad

elevato rischio di allontanamento dalle strutture di cura, che si può protrarre per anni favorendo, lo sviluppo di complicanze acute e croniche (6). Durante il periodo drop-out per esempio, la riduzione della frequenza di autocontrollo glicemico, indicatore di adesione alla terapia, si associa a un marcato peggioramento dei valori di emoglobina glicata (7). Uno studio sui fattori predittivi di successo o insuccesso di transizione dal centro pediatrico a quello per adulti ha dimostrato come alcuni fattori facilmente individuabili durante un programma di transizione strutturato, possano predire la frequenza alle visite post-transizione presso il centro dell'adulto (8). In particolare sarebbero segni prognostici negativi l'età alla diagnosi inferiore a 12 anni, la modalità di somministrazione di insulina (2-3 iniezioni al giorno rispetto a multiple iniezioni o microinfusore), il cattivo compenso metabolico e la scarsa frequenza alle visite nell'ultimo anno prima della transizione.

Non esistono studi controllati che suggeriscano la modalità migliore per effettuare la transizione; recentemente tuttavia il tema della "transizione" ha suscitato molto interesse fra le Società Scientifiche che hanno sentito la necessità di redigere delle Linee guida per garantire un efficace passaggio di tutti i pazienti affetti da patologie croniche (9-12).

Il passaggio dal centro pediatrico al centro dell'adulto deve essere un "processo" e non un evento critico nella vita degli adolescenti con patologia cronica. È necessario pertanto che questo passaggio sia preparato, vale a dire motivato, condiviso ed accompagnato, nella consapevolezza che l'educazione all'autonomia, parte integrante della cura, va intesa anche come educazione alla non dipendenza da un centro, da un'équipe o da un medico. Il paziente deve essere aiutato, durante gli anni di visite presso il centro pediatrico di riferimento, ad acquisire la consapevolezza che il passaggio è davvero necessario e che lo aiuterà ad essere seguito nei modi e nelle maniere adeguate alle sue mutate esigenze, alle quali il centro, in quanto pediatrico, non può più rispondere nel migliore dei modi.

Il trasferimento dovrà avvenire in modo graduale, in maniera non traumatica e tenendo conto delle realtà locali. È indispensabile la comunicazione efficace tra il personale della diabetologia pediatrica ed il personale della diabetologia dell'adulto, così da costituire un "Team di transizione" che sia riferimento preciso per i giovani pazienti provenienti dalla pediatria e per le loro famiglie.

L'importanza del ruolo di guida del Team di transizione è indubbio: il successo del passaggio è determinato dall'applicazione concreta del principio di "integrazione" professionale e organizzativa fra il personale della diabetologia pediatrica e dell'adulto.

La transizione presenta tuttavia dei punti critici che possono ostacolare il percorso: le scarse risorse di tempo e di personale, in particolare infermieristico (mancano gli infermieri dedicati); la distanza tra gli approcci terapeutici con minor impiego delle nuove tecnologie (microinfusori, rilevatori di glicemia); l'impostazione del trattamento dietetico che non adotta tecniche di calcolo di carboidrati e naturalmente la difficoltà del giovane diabetico ad accettare la separazione dal centro pediatrico. Spesso i diversi schemi di terapia insulinica proposti dai pediatri rispetto ai diabetologi dell'adulto possono contribuire a creare disagio nel passaggio. Sarebbe quindi auspicabile una continuità terapeutica intesa come stesso schema di terapia per evitare questo disagio correlato alla transizione. La terapia con microinfusore più standardizzata, soggetta a linee guida condivise e note sia ai pediatri che ai diabetologi dell'adulto, potrebbe facilitare le dinamiche del passaggio, annullando la variabile della continuità terapeutica. Tale terapia rappresenta inoltre un momento positivo di confronto ed uno stimolo per i due team coinvolti nel passaggio (13).

Le Società italiane di diabetologia sono state attive in tema di transizione già a partire dagli anni '80 quando la SID e la SIEDP avevano istituito un gruppo di studio per l'elaborazione di linee di indirizzo e di una cartella clinica contenente le informazioni sulla storia clinica del giovane adulto. Il documento congiunto di AMD, SID e SIEDP del 2011 è un'evoluzione di quelle prime esperienze di collaborazione e costituisce oggi il modello a cui fare riferimento (12). Secondo questo modello il compito dell'équipe pediatrica è quello di stabilire al proprio interno e rendere manifesto al ragazzo e ai suoi genitori sin dai primi incontri l'età entro cui sarà effettuato il passaggio. Se in base alla legge 176 del 27 maggio 1991 i 18 anni rappresentano l'età limite della pediatria, essa può essere anticipata (o anche posticipata) qualora ne sia fatta richiesta o quando il rapporto tra paziente e team pediatrico non si dimostri più efficace per raggiungere gli obiettivi metabolici ed educativi. Altrettanto importante è stringere rapporti stabili di collaborazione con una o più strutture dedicate all'adulto, individuando figure di riferimento e promuovendo con loro riunioni di coordinamento. Nell'anno che precede la transizione sono da prevedere almeno 2 visite durante le quali l'adolescente interagisce con l'équipe formata dal diabetologo e dall'infermiere della struttura pediatrica e dell'adulto, eventualmente con la partecipazione dello psi-

Tabella 1 ♦ Punti di forza per una transizione efficace.

Infermiere dedicato, di riferimento per genitori e ragazzi
Consulenza psicologica in situazioni di criticità e nel percorso educativo
Rispetto del limite di età dei ragazzi nel passaggio al centro dell'adulto, in genere al compimento dei 18 anni
Coinvolgimento del paziente e della famiglia nella preparazione della transizione al Centro dell'adulto
Tempistiche/percorsi ben organizzati (contatti telefonici/mail, identificazione di una giornata dedicata per il passaggio) in modo da permettere iniziale continuità assistenziale/terapeutica con il centro dell'adulto

cologo (ove sia disponibile). Il primo incontro avrà luogo nella struttura pediatrica e prevederà presentazione dell'équipe dell'adulto e delle sue modalità operative e lo svolgimento della visita ambulatoriale con discussione delle peculiarità cliniche del paziente. Nel secondo incontro sarà l'équipe pediatrica ad accompagnare l'“ex ragazzo” alla visita nella nuova struttura così da creare una sorta di continuità dell'assistenza.

Nella Tabella 1 sono elencati alcuni importanti elementi per garantire una transizione efficace.

L'attivazione di “percorsi strutturati” che favoriscano l'integrazione e la comunicazione tra le diabetologie sono pertanto vivamente consigliati. Nell'ambito di questi percorsi vanno annoverati anche i campi residenziali che, organizzati dai servizi di diabetologia pediatrica, permettono ai giovani partecipanti di apprendere efficacemente le modalità di cura della malattia diabetica attraverso l'esperienza diretta e attraverso la condivisione con altri diabetici (14). I campi sono gestiti da professionisti e volontari esperti nella gestione dei ragazzi con diabete e offrono l'opportunità di vivere l'esperienza del campeggio in un contesto sicuro e condividere con altri giovani portatori di diabete molti degli aspetti esperienziali legati alla malattia. I campi organizzati dall'équipe di transizione possono inoltre facilitare le dinamiche del passaggio, contribuendo a ridurre il rischio di perdita al follow-up da parte della diabetologia dell'adulto.

Nell'anno successivo alla transizione uno stretto rapporto tra il paziente ed equipe di transizione deve essere previsto e mantenuto, anche attraverso compilazione di questionari specifici indispensabili per proporre miglioramenti e soluzioni qualora si evidenzino difficoltà, a garantire una transizione efficace e non traumatica.

Nonostante queste premesse, indagini effettuate dalla SIEDP mostrano come in Italia la transizione non venga effettuata in maniera omogenea nei vari centri, con solo alcune aziende sanitarie dotate di percorsi ufficializzati (15). La transizione rientra però tra le aree di miglioramento previste dal “Piano Nazionale per la malattia diabetica” che riconosce le sue criticità nel nostro paese e propone linee d'intervento (16).

Sarebbe quindi auspicabile monitorare capillarmente che la transizione venga effettuata secondo le Linee Guida (12) e che le aziende locali si dotino di percorsi assistenziali condivisi tra pediatri e diabetologi dell'adulto. Utile sarebbe infine il monitoraggio del livello di aderenza al follow-up e degli esiti a distanza della transizione, sia dal punto di vista metabolico che psico-sociale.

BIBLIOGRAFIA

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-2033.
2. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146(5): 693-700.
3. Arnett JJ. Emerging adulthood: a theory of development from the late teens through the twenties *Am Psychol* 2000; 55: 469-480.
4. Lee YA. Diabetes care for emerging adults: transition from pediatric to adult diabetes care systems. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18: 106-110.
5. Sheehan AM, While AE, Coyne I. The experiences and impact of transition from child to adult healthcare services for young people with Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2015; 32: 440-458.
6. Lotstein DS, Seid M, Klingensmith G, Case D, Lawrence JM, Pihoker C, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group.

- Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. *Pediatrics* 2013; 131: 1062-1070.
7. Rausch JR, Hood KK, Delamater A, Rohan JM, Reeves G, Dolan L, et al. Changes in treatment adherence and glycemic control during the transition to adolescence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1219-1224.
 8. Mistry B, Van Blyderveen S, Punthakee Z, Grant C. Condition-related predictors of successful transition from paediatric to adult care among adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: 881-885.
 9. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110: 1304-1306.
 10. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ, Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011 Jul; 128(1): 182-200.
 11. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011 Nov; 34(11): 2477-2485.
 12. Gruppo di Studio SIEDP, AMD, SID. Transizione dei giovani con diabete mellito verso l'età adulta: passaggio dal pediatra al medico dell'adulto. Una proposta operativa nazionale. *Il Giornale di AMD* 2010; 13: 159-168.
 13. Grassi G, Ramella V, Sicignano S, Rabbone I. La transizione degli adolescenti con diabete di tipo 1 in terapia con microinfusore: dalla pediatria al centro diabetologico per adulti (CdA). *G It Diabetol Metab* 2013; 33: 4-7.
 14. Wendt LFC. Diabetes management at camps for children with diabetes. *Diabetes Care* 2012 Jan; 35 Suppl 1: S72-75.
 15. Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cappa M, Cardella F, Cherubini V, D'Annunzio G, Iafusco D, Lombardo F, Maffeis C, Rabbone I, Toni S, Zucchini S e il Gruppo di Studio Diabete della SIEDP. Assistenza diabetologica in età pediatrica in Italia. Manuale operativo per l'applicazione del "Piano sulla Malattia Diabetica" in età pediatrica. 2014 MEDISERVE S.r.l.
 16. G.U. n.32 del 7-2-2013 - Suppl. Ordinario n. 9, Accordo Stato-Regioni: "Piano Nazionale per la malattia diabetica".

Tipo 1 e LADA in crescita: prevenzione e assistenza ottimale

Ernesto Maddaloni, Paolo Pozzilli

Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma

DIABETE TIPO 1 E LADA: DEFINIZIONE E DIFFERENZE

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia a patogenesi multifattoriale e poligenica caratterizzata dalla distruzione delle cellule beta del pancreas, su base autoimmune o idiopatica, con conseguente carenza insulinica assoluta. Ciò si traduce nella necessità di intraprendere il trattamento insulinico sin dall'esordio della malattia. La patogenesi immuno-mediata è invece dimostrata dal riscontro sierologico di auto-anticorpi diretti contro la beta-cellula pancreatica (*islet cell antibody*, ICA), contro l'insulina nativa (IAA), contro l'isoforma da 65kDa della glutammato decarbossilasi (*glutamic acid decarboxylase* GADA), contro le tirosin-fosfatasi IA2 (IA-2A) ed IA-2 β , o contro il trasportatore dello zinco ZnT8. Di recente, anche la presenza di anticorpi diretti contro una forma ossidata dell'insulina è stata associata con buone specificità e sensibilità al diabete mellito di tipo 1. Nei pochi casi di diabete tipo 1 in cui non vengono ritrovati autoanticorpi nel siero si parla di forma idiopatica (diabete tipo 1B), che sembra essere più frequente nei soggetti di origine asiatica o africana. Il diabete di tipo 1 può colpire soggetti di qualsiasi età, anche se insorge con maggior frequenza in bambini o giovani adulti. Il diabete autoimmune latente dell'adulto (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, LADA) è invece una forma di diabete autoimmune che insorge tipicamente in età adulta e che mostra una progressione di malattia più lenta rispetto al diabete di tipo 1. Ciò è il risultato di una più lenta perdita delle cellule beta-pancreatiche, con conseguente ritardo della fase di insulino-dipendenza. Classificato anche come una variante del diabete di tipo 1, anche il LADA è caratterizzato dalla presenza di uno o più degli anticorpi sopra-citati. Sulla base delle caratteristiche patogenetiche, i seguenti criteri sono stati quindi proposti per la diagnosi di LADA:

1. Età di insorgenza >30 anni;
2. Presenza di almeno uno tra IAA, ICA e GADA;
3. Insulino-indipendenza per almeno 6 mesi dalla diagnosi.

Tale inquadramento nosologico del LADA, per quanto necessario ed ormai accettato dalle maggiori società scientifiche internazionali, è comunque soggetto alle limitazioni tipiche di ogni tentativo di categorizzazione di una patologia complessa come il diabete. In particolare i criteri di età alla diagnosi e del *timing* dell'insulino-dipendenza sono soggetti a *bias* diagnostico-terapeutici conseguenti a più o meno efficaci attività di screening per una diagnosi precoce di alterazioni del metabolismo glucidico ed a differenti criteri adottati dai medici curanti per l'implementazione della terapia insulinica. Per tale motivo è stato suggerito da alcuni autori di abbandonare una classificazione categorica del diabete e di considerare il diabete di tipo 1 ed il LADA come due forme diverse di diabete autoimmune nel contesto di un *continuum* patogenetico e clinico con diversi gradi di severità di disfunzione immunologica e metabolica. A sostegno di tale posizione, diversi lavori scientifici di gruppi italiani ed internazionali hanno dimostrato che il diabete di tipo LADA ha caratteristiche cliniche intermedie tra il diabete di tipo 1 ed il classico diabete dell'adulto di tipo 2 (Tabella 1).

Tabella 1

	Diabete tipo 1	LADA	Diabete tipo 2
Età d'esordio	Infanzia-giovane adulto	>30 anni	Età adulta
Esordio	Acuto	Lento	Lento
Autoimmunità	↑ ↑ ↑	↑ ← →	← →
Chetosi	Frequente	Rara	Rara
Insulino-resistenza	← →	↑ ← →	↑ ↑ ↑
Funzione beta-pancreatica	↓ ↓ ↓	↓	↑ ← → (↓ in fase tardiva)
Insulino-dipendenza	Sin dall'esordio	> 6 mesi o anni dopo la diagnosi	Tardivamente
Body Mass Index	Normopeso	Normopeso-sovrappeso	Sovrappeso-obeso
Sindrome metabolica	← →	↑ ← →	↑ ↑ ↑

DIABETE AUTOIMMUNE IN CRESCITA

Diabete di tipo 1

Come suggerito dai risultati dello studio DiaMond, l'epidemiologia del diabete di tipo 1 varia notevolmente da paese a paese. In media, i casi di diabete tipo 1 contano dal 5 al 10% di tutti i casi di diabete. Secondo le più recenti stime dell'*International Diabetes Federation* (IDF), l'incidenza del diabete tipo 1 continua a crescere del 3% circa ogni anno e per la prima volta nel 2015 il numero di bambini di età inferiore ai 15 anni affetti da diabete tipo 1 nel mondo ha superato il mezzo milione.

In Italia nel 1996 fu istituito il Registro Italiano per il Diabete mellito Insulino-dipendente (RIDDI), nato da una collaborazione tra la Società Italiana di Diabetologia (SID), l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), con l'obiettivo generale di fornire dati sistematici sull'epidemiologia del diabete di tipo 1 in Italia. Ad oggi il diabete tipo 1 rappresenta all'incirca il 2-3% di tutti i casi di diabete noto. L'incidenza del diabete tipo 1 è intorno al 10-11 per 100.000 persone per anno con tassi 3-4 volte superiori alla media nazionale in Sardegna. Questi numeri sono in costante crescita nel tempo: i più recenti dati nazionali riportano un incremento medio annuo dell'incidenza del diabete di tipo 1 nella penisola pari a circa il 3,6%, di poco superiore quindi alla media mondiale. Nel Lazio abbiamo invece dimostrato un raddoppio dell'incidenza del diabete di tipo 1 in bambini e ragazzi di età inferiore a 15 anni, passando dai 7,9 casi x 100.000 x anno nel periodo 1989-1993 ai 15,7 casi x 100.000 x anno nel periodo 2004-2009.

Informazioni più dettagliate riguardo l'epidemiologia del diabete di tipo 1 in Italia si potranno ritrovare nel capitolo specifico sull'epidemiologia del diabete di questo volume, cui si rimanda.

LADA

Come per il diabete di tipo 1, anche la prevalenza del LADA varia sensibilmente in base alla regione geografica ed alla popolazione esaminata. Mentre, ad esempio, il LADA rappresenta il 2,5% circa dei casi di diabete dell'adulto in Medio-Oriente, il *Diabetes Outcomes Progression Trial* riportava una positività per i GADA nel 4,2% della popolazione nord americana con diabete di tipo 2 e due studi stimavano una prevalenza di LADA nella popolazione diabetica cinese pari al 7% circa. In Europa la prevalenza del LADA varia dal 4% allo 10%. Il progetto NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*), sostenuto dalla Società Italiana di Diabetologia, ha valutato la prevalenza del LADA nella popolazione italiana. Iniziato come studio trasversale su più di 5000 pazienti affetti da diabete di tipo 2 reclutati in più di 80 centri diabetologici distribuiti su tutto il territorio nazionale, il NIRAD ha documentato una prevalenza del LADA pari al 4,7% dei soggetti adulti con diabete di tipo 2. Al momento non esistono dati pubblicati riguardo trend temporali di crescita della prevalenza del LADA.

PREDIZIONE DEL DIABETE AUTOIMMUNE

Nel corso degli anni numerosi studi hanno contribuito a chiarire la patogenesi e la storia naturale del diabete autoimmune, fornendo conoscenze e strumenti per migliorare le capacità di predizione della malattia. In particolare il diabete autoimmune insorge in soggetti geneticamente predisposti dopo eventi *trigger* non ancora del tutto identificati. Ad oggi sono stati diversi i marcatori proposti per la predizione del diabete autoimmune e possono essere classificati in tre categorie: marcatori genetici, immunologici e metabolici.

Marcatori genetici. Il rischio di diabete di tipo 1 è aumentato nei familiari dei pazienti affetti, attestandosi intorno al 5-6% circa nelle persone con un fratello o un genitore con diabete tipo 1 rispetto allo 0.4% nei soggetti senza storia familiare. I principali geni responsabili del 50% circa della componente di rischio genetico del diabete di tipo 1 si ritrovano nella regione dell'antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA) sul cromosoma 6p21 (*locus* IDDM1). La maggiore associazione con il diabete di tipo 1 è stata descritta per l'HLA di classe 2. In particolare la maggiore suscettibilità è conferita dagli alleli DRB1*03-DQB1*0201 (DR3/DQ2) e DRB1*04-DQB1*0302 (DR4/DQ8), mentre gli alleli DRB1*1501 e DQA1*0102-DQB1*0602 sono stati associati a protezione dalla malattia. Va però tenuto in considerazione che, a causa della relativamente alta prevalenza degli HLA di suscettibilità nella popolazione generale, il valore predittivo dell'HLA negli screening di popolazione è molto più basso che nei familiari di pazienti affetti. L'utilizzo combinato di marcatori genetici e di familiarità rende possibile stimare il rischio di diabete tipo 1 con maggiore precisione. Ad esempio, in assenza di familiarità e di alleli di suscettibilità, il rischio può essere stimato intorno a 1:5000, mentre il rischio di un soggetto eterozigote per DR3 e DR4 con un fratello affetto da diabete di tipo 1 è del 20% circa. Tra gli altri *loci* associati al diabete di tipo 1 (circa 40), il *locus* polimorfico VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*) nella regione INS, il *locus* PTPN22 (*Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*), il *locus* CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*) ed il *locus* IL2R (*IL2-receptor*) sono gli unici associati ad odds ratio maggiori di 1.1.

Studi genetici condotti nei pazienti arruolati nel progetto NIRAD hanno dimostrato una maggiore prevalenza del genotipo DR3/DR4 e dell'allele di suscettibilità 1858T nel gene PTPN22 nei soggetti affetti da LADA rispetto a soggetti sani o a quelli con diabete di tipo 2. L'associazione risulta comunque meno forte rispetto a quella riscontrata nel diabete di tipo 1. Allo stesso modo, la frequenza del polimorfismo TCF7L2, associato al diabete di tipo 2, è maggiore nei LADA che nel diabete di tipo 1.

Marcatori immunologici. Diversi studi hanno dimostrato che il riscontro sierologico degli autoanticorpi precede di mesi o anni l'esordio clinico della malattia e che gli stessi anticorpi possono ritrovarsi nel siero di soggetti che non svilupperanno mai il diabete. La fase pre-clinica della malattia, che decorre dalla comparsa nel siero degli anticorpi all'esordio clinico, pur variando sensibilmente da soggetto a soggetto, va considerata come una finestra per l'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare la malattia. Come dimostrato da diversi studi prospettici condotti nei familiari di primo grado di soggetti con diabete di tipo 1 (come l'*Islet Cell Antibody Registry Users Study* (ICARUS) ed altri) la caratterizzazione dell'assetto anticorpale durante la fase pre-clinica aiuta nella stratificazione del rischio. I risultati principali di questi studi possono essere sintetizzati nei seguenti punti:

- Il riscontro sierologico di un solo tra ICA, GADA, IAA e anti-IA2 è associato ad un modesto aumento del rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 (meno del 5% degli individui con un solo autoanticorpo progrediscono fino all'esordio clinico).
- Il rischio di evoluzione della malattia dalla fase pre-clinica a quella clinica aumenta parallelamente con il titolo anticorpale e con la presenza di più di un tipo di auto-anticorpo.
- Il rischio di progressione è inversamente correlato all'età in cui compaiono gli anticorpi. Pertanto i bambini con la più precoce evidenza di positività anticorpale sono quelli a maggior rischio di sviluppare il diabete.
- Lo studio *Diabetes Autoimmunity Study in the Young* (DAISY) ha dimostrato che livelli persistentemente elevati di IAA conferiscono un maggior tasso di progressione rispetto a valori fluttuanti nel tempo.

Sulla base dei dati raccolti è stato proposto un calcolatore del rischio "*autoantibody risk score* (ABRS)" per migliorare la predizione della malattia nei parenti di primo grado di soggetti affetti da diabete di tipo 1.

Marcatori metabolici. Nella storia naturale del diabete autoimmune le alterazioni metaboliche iniziano già nella fase pre-clinica della malattia e si caratterizzano per una diminuita risposta beta-cellulare a stimoli secretivi quali glucosio, arginina o glucagone riscontrabile anche anni prima dell'esordio. Una risposta insulinica di prima fase al carico endovena

di glucosio (*First Phase Insulin Response*, FPIR) al disotto del primo percentile di normalità è un forte predittore di malattia nei soggetti con familiarità di primo grado per diabete di tipo 1. Con il progredire della patologia iniziano le fluttuazioni glicemiche ed un lineare incremento dei valori di glicemia (alcuni autori suggeriscono di classificare questa fase della malattia come diabete di tipo 1 asintomatico), con un finale improvviso picco al momento dell'esordio. Nel *Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes* (DPT-1) la curva da carico orale di glucosio (OGTT) si è dimostrata superiore alla glicemia a digiuno per la predizione della malattia nei soggetti a rischio. In particolare, i ricercatori del DPT-1 hanno proposto un nuovo calcolatore di rischio di diabete di tipo 1, il *DPT Risk Score* (DPTRS), basato su un modello di rischio proporzionale che include età, *body mass index* e valori di glicemie e C-peptide a digiuno ed a diversi tempi dopo OGTT.

In generale, è ormai opinione accreditata che la progressione verso il diabete di tipo 1 nei soggetti geneticamente a rischio può essere predetta con una precisione di circa l'80% entro 10 anni se si combinano marcatori immunologici (positività anticorpale) e metabolici (FPIR e OGTT).

PREVENZIONE DEL DIABETE AUTOIMMUNE

Prevenzione primaria: Per prevenzione primaria si intende la messa in atto di misure che possano prevenire l'insorgenza della malattia in epoca antecedente al suo sviluppo. I maggiori trial di prevenzione primaria nel diabete di tipo 1 sono stati interventi volti ad escludere il contatto con antigeni alimentari identificati come possibili fattori ambientali coinvolti nella patogenesi dell'autoimmunità del diabete. In particolare lo studio TRIGR (*Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk*), trial internazionale randomizzato a doppio cieco, e lo studio PREVEFIN, trial italiano condotto da diversi centri diabetologici sparsi sul territorio nazionale, venivano disegnati con lo scopo di valutare se nutrire bambini ad alto rischio genetico per il diabete tipo 1 con latte idrolisato di caseina diminuisca l'insorgenza degli anticorpi associati al diabete tipo 1 e/o l'insorgenza della malattia. L'insulina bovina, l'albumina e la beta-caseina presenti nel latte vaccino sono infatti frequentemente chiamate in causa nel determinismo dell'autoimmunità. I primi risultati del TRIGR sono stati recentemente pubblicati non mostrando alcun beneficio nella riduzione degli auto-anticorpi dopo 7 anni di follow-up. Si è in attesa del termine dello studio (previsto per il 2017) e dei risultati definitivi riguardo l'incidenza della malattia. Lo studio BABYDIET, invece, vuole valutare un eventuale effetto preventivo della posticipazione dell'introduzione del glutine nella dieta di bambini nati da madri o padri affetti da diabete di tipo 1. Il più recente report dello studio ha mostrato che, dopo un follow-up medio di 8.1 anni, il ritardo nell'introduzione del glutine nella dieta non è associato a benefici né in termini di positività anticorpale né in termini di incidenza di malattia.

Ad oggi quindi non esistono ancora interventi che abbiano dimostrato significativa efficacia per prevenire il diabete di tipo 1 in bambini geneticamente a rischio.

Prevenzione secondaria. La prevenzione secondaria interviene a processo autoimmune già avviato e si applica a soggetti positivi allo screening per autoanticorpi. Numerosi studi di intervento di prevenzione secondaria sono stati realizzati. Il maggiore di questi studi è il già menzionato DPT-1 che prevedeva come strumento di prevenzione la somministrazione di insulina per via parenterale nei soggetti a più elevato rischio (>50% entro 5 anni) o per via orale nei soggetti a rischio intermedio (26-50%). Il razionale risiedeva nella possibile induzione di tolleranza nei riguardi di un autoantigene rilevante come l'insulina. Sono stati randomizzati e seguiti per 5 anni 339 soggetti nel gruppo di somministrazione parenterale di insulina e 372 nel gruppo di somministrazione orale di insulina: purtroppo, nessuno dei due trattamenti è risultato efficace in termini di prevenzione, anche se un ritardo nella progressione verso il diabete è stato osservato in un sottogruppo di soggetti con elevati titoli di IAA trattati con l'insulina orale. In Europa è stato realizzato lo studio ENDIT (*European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial*). La nicotinamide protegge la beta-cellula dal danno ossidativo e inoltre aumenta i livelli intracellulari di NADP, sostanza importante nei processi metabolici. Studi in topi NOD (*Non-Obese Diabetic*) hanno dimostrato che un trattamento precoce con la nicotinamide, quando è ancora presente un sufficiente numero di beta-cellule, può ritardare la comparsa del diabete. Partendo da uno screening anticorpale di oltre 50.000 familiari di primo grado, lo studio ENDIT ha randomizzato a trattamento con nicotinamide o placebo 552 soggetti per un follow-up di 5 anni. Purtroppo nonostante le premesse, i risultati dello studio ENDIT hanno dimostrato l'inefficacia della nicotinamide in termini di ritardo della progressione verso il diabete di tipo 1. Nell'ambito del progetto internazionale TrialNet è in corso un trial di prevenzione secondaria che prevede la somministrazione di insulina orale con lo scopo di ritardare

l'esordio clinico del diabete autoimmune in soggetti con positività anticorpale. Lo studio è ancora in corso e si attende la pubblicazione dei risultati.

Prevenzione terziaria. La prevenzione terziaria consiste nelle misure terapeutiche atte al mantenimento della funzione beta-cellulare residua ancora presente all'esordio della malattia e può realizzarsi mediante interventi per lo più di immunosoppressione o immunomodulazione a partire dalla diagnosi clinica del diabete di tipo 1. Se nei modelli murini diverse molecole immunomodulanti si sono dimostrate efficaci nel mantenere o restaurare la capacità di secrezione insulinica da parte del pancreas endocrino, purtroppo tali risultati non si sono dimostrati efficaci nell'uomo. Nonostante i numerosi tentativi e trial condotti, il cui trattamento specifico esula dagli scopi di questo capitolo, al momento non esiste un trattamento in grado di prevenire in maniera efficace e duratura la perdita della funzione beta-cellulare residua nei pazienti con diagnosi di diabete autoimmune. Di recente è stato proposto che un trattamento combinato con immunomodulatori, in grado di diminuire la risposta immunitaria contro le isole di Langherans, e farmaci capaci di stimolare la rigenerazione delle cellule beta possa aiutare nella preservazione delle funzioni endocrine pancreatiche. Questa ed altre strategie sono oggetto di studio di diversi trial internazionali tutt'ora in corso.

ASSISTENZA OTTIMALE

Come le altre forme di diabete, anche il diabete autoimmune, sia esso di tipo 1 o LADA, è una patologia cronica e multifattoriale che incide in maniera significativa sulla qualità di vita, sulla morbilità e sulla mortalità della popolazione affetta. Le necessità assistenziali delle persone affette da diabete di tipo 1 sono però diverse da quelle della maggioranza della popolazione diabetica, affetta da diabete di tipo 2. Il paziente con diabete autoimmune è infatti un paziente particolarmente complesso a causa della frequente presenza, già in giovane età, di pluri-comorbidità quali le complicanze micro- e macro-vascolari del diabete stesso o le altre patologie autoimmuni che spesso si associano al diabete. Tali comorbidità, insieme all'insulino-dipendenza conseguente alla ridotta/assente riserva beta-pancreatica, condizionano in maniera sensibile le abitudini di vita del paziente, comprese l'alimentazione, le attività lavorative e quelle ludiche, con risvolti importanti anche sulla sua sfera psicologica e relazionale. La gestione di tale complessità è un arduo compito per il clinico, che si trova a dover bilanciare la necessità di raggiungere un adeguato controllo glicemico e degli altri fattori di rischio con il bisogno di autonomia del paziente, spesso di giovane età e quindi in piena attività scolastica/lavorativa. In questo contesto la sicurezza e la multi-fattorialità dei trattamenti, insieme ad una valutazione complessiva del rischio cardiometabolico del paziente, sono i principi fondamentali che devono guidare la gestione del paziente affetto da diabete. Un'assistenza ottimale del paziente inizia da una corretta diagnosi, che prevede, oltre al dosaggio degli autoanticorpi, anche una valutazione della riserva beta-pancreatica residua mediante dosaggio del C-peptide sierico, raccomandato alla diagnosi della malattia.

In generale gli obiettivi dell'assistenza dei pazienti con diabete di tipo 1 suggeriti sono:

- Evitare l'insorgenza di complicanze a breve-medio termine (complicanze acute);
- Ottimizzare il controllo glicemico con l'obiettivo di evitare l'insorgenza delle complicanze a lungo termine (complicanze croniche);
- Assicurare una buona qualità di vita ed un normale sviluppo psico-fisico del paziente.

I grandi trial clinici nel diabete di tipo 1, *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ed il suo studio di follow-up *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) in particolare, hanno dimostrato una significativa riduzione nell'incidenza delle complicanze vascolari del diabete con un trattamento insulinico intensivo ed obiettivi terapeutici più stringenti. Questo beneficio va però bilanciato con i rischi di ipoglicemia e con l'impatto psichico e relazionale che una terapia insulinica intensiva può comportare in pazienti giovani. Esistono infatti ovvie differenze nella gestione della malattia tra bambini, adolescenti ed adulti. Differenze antropometriche, problemi legati alle diverse fasi dello sviluppo psico-fisico ed un aumentato rischio di ipoglicemia e di chetoacidosi sono solo alcuni dei principali fattori da tenere in considerazione nella gestione del diabete in età pediatrica. Gli *obiettivi glicemici* da raggiungere devono quindi essere individualizzati considerando che una gestione di successo del diabete in età evolutiva deve porsi *target* realistici e che tengano conto dell'età e della fase di sviluppo del paziente, dell'ambiente in cui cresce e dell'impatto emotivo della malattia. Bisogna però comunque mirare, indipendentemente dalla fascia d'età, a valori di HbA_{1c} inferiori a 7.5%, come raccomandato

dall'IDF e dalla *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)*, laddove valori tra 7.5% e 9% indicano un controllo sub-ottimale e valori superiori a 9% uno scompenso glicemico ad alto rischio. Gli obiettivi glicemici del diabete di tipo 1 durante l'età adulta vanno invece personalizzati sulla base degli stessi criteri utilizzati per il diabete di tipo 2: valori di HbA_{1c} inferiori a 7% sono un obiettivo ragionevole per la maggioranza dei pazienti, mentre un controllo glicemico meno stretto (HbA_{1c} <8%) può essere raccomandato per pazienti con storia di frequenti ipoglicemie gravi, limitata aspettativa di vita e/o severe comorbidità.

La *gestione multifattoriale* del diabete di tipo 1 deve prevedere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) che, oltre al raggiungimento dell'ottimale compenso glicemico mediante implementazione delle terapie educazionali e farmacologiche, valuti con regolarità lo stato delle complicanze croniche del diabete e che sia mirato anche al controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolari modificabili (ipertensione, dislipidemia, abitudine tabagica, etc.).

Quale terapia per il diabete di tipo 1

L'educazione continua di pazienti e familiari, il cui coinvolgimento nel programma di assistenza è fondamentale soprattutto, ma non solo, in età pediatrica, è un elemento fondamentale per la costruzione di un'alleanza terapeutica tra le figure sanitarie coinvolte (medico di medicina generale/pediatra di libera scelta, specialista diabetologo, personale infermieristico, nutrizionista, etc.), paziente e familiari e sarà oggetto specifico di uno dei capitoli di questo volume, cui si rimanda per maggiori dettagli.

La scoperta dell'insulina nel 1921-22 è stata di sicuro l'evento più significativo per la cura del diabete di tipo 1. Considerando infatti l'assoluto deficit di capacità secretiva di insulina da parte del pancreas, è essenziale, come raccomandato da tutte le società scientifiche nazionali ed internazionali, che tutti i soggetti affetti da diabete di tipo 1 abbiano accesso ininterrotto ad insulina di alta qualità. Il trattamento insulinico, multiniettivo o mediante microinfusore, ad oggi è infatti l'unico trattamento farmacologico raccomandato per il trattamento del diabete di tipo 1. Ad ogni modo, la sola somministrazione di insulina esogena non è del tutto efficace per prevenire l'insorgenza delle complicanze del diabete ed è pertanto fondamentale la ricerca di nuove strategie di gestione del diabete tipo 1 che migliorino gli outcome del trattamento. Diversi *trial* sono oggi in corso per testare altri farmaci antidiabetici (come le gliptine, le incretine o gli inibitori del SGLT2) in associazione all'insulina anche per il trattamento del diabete di tipo 1. Si rimanda ai successivi capitoli del volume per la trattazione di aspetti specifici della terapia del diabete di tipo 1 come trapianti e medicina rigenerativa, l'utilizzo della tecnologia, etc. Allo stesso modo, una trattazione approfondita delle problematiche riguardanti la transizione dall'assistenza in età evolutiva all'età adulta sarà tema di un altro capitolo specifico del volume.

Quale terapia per il LADA?

Al contrario del diabete di tipo 1 e del diabete di tipo 2, non esistono raccomandazioni specifiche per il trattamento farmacologico del diabete di tipo LADA, per cui riteniamo opportuno fare un breve riassunto dei principali studi che hanno valutato diversi approcci terapeutici nei pazienti affetti da LADA. In generale, la terapia del LADA deve essere mirata non solo ad un ottimale controllo glicemico, ma anche alla preservazione della massa beta cellulare residua, obiettivo più verosimile rispetto al diabete di tipo 1 se si pensa alla minore aggressività della reazione autoimmune nel LADA.

In considerazione della patogenesi autoimmune con progressiva perdita della capacità di secrezione di insulina endogena, la terapia insulinica va considerata sin dagli esordi di questa forma di diabete. In particolare, il *Tokyo study* ha dimostrato un miglior mantenimento dei livelli di C-peptide sierico in pazienti affetti da LADA e trattati con insulina vs glibenclamide. Allo stesso modo, la terapia insulinica si dimostrava maggiormente efficace nel garantire un miglior controllo glicemico se comparata alla terapia con glibenclamide. Sulla base dei risultati negativi di questi due studi randomizzati, ad oggi le sulfaniluree non trovano indicazione nel trattamento del LADA, mentre potrebbe essere indicato un inizio precoce della terapia insulinica.

In considerazione delle caratteristiche cliniche del LADA, intermedie tra tipo 1 e tipo 2, troverebbe razionale anche l'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti. Se non sono stati pubblicati dati significativi sull'impiego della metformina nel LADA, dati confortanti sull'utilizzo di insulino-sensibilizzanti per la prevenzione della perdita beta-cellulare arrivano da un *trial* su 23 pazienti affetti da LADA randomizzati a rosiglitazone in aggiunta ad insulina o a trattamento con la sola insulina. Nonostante i benefici sul C-peptide, l'aggiunta di rosiglitazone alla terapia insulinica non ha però dimo-

strato miglioramenti in termini di controllo glicemico. Più di recente, alcuni autori hanno riportato dati promettenti riguardo il mantenimento della riserva funzionale beta-pancreatica in pazienti affetti da LADA trattati con gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP4) sitagliptin, linagliptin e saxagliptin.

In assenza di linee guida codificate per la terapia farmacologica del LADA, i dati sopra riportati sembrano suggerire un inizio precoce della terapia insulinica, capace sia di migliorare il controllo glicemico che di preservare la beta cellula. Considerando le molteplici variabili cliniche del LADA, alla terapia insulinica potrebbe essere aggiunta una terapia con altri anti-diabetici sulla base delle caratteristiche fenotipiche del singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383 (9911): 69-82.
2. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. *Diabetes* 2013; 62(2): 339-340.
3. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, Yderstraede K, Beck-Neilsen H, Tuomilehto J, Sarti C, Thivolet C, Hadden D, Hunter S, Schernthaner G, Scherbaum WA, Williams R, Brophy S, Pozzilli P, Leslie RD. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 908-913.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th ed. Brussel, Belgium; 2015.
5. Bizzarri C, Patera PI, Arnaldi C, Petrucci S, Bitti MLM, Scrocca R, Manfrini S, Portuesi R, Buzzetti R, Cappa M, Pozzilli P. Incidence of type 1 diabetes has doubled in Rome and the Lazio region in the 0- to 14-year age-group: a 6-year prospective study (2004-2009). *Diabetes Care* 2010; 33(11): e140.
6. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. *PLoS One* 2015; 10(8): e0131837.
7. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 932-938.
8. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler A-G. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2014; 37(9): e194-195.
9. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, Dosch HM, Dupre J, Fraser W, Howard N, Ilonen J, Krischer JP, Kordonouri O, Lawson ML, Palmer JP, Savilahti E, Vaarala O, Virtanen SM. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(22): 2279-2287.
10. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, Krischer JP, Greenbaum CJ, Rafkin LE, Beam CA, Boulware DC, Matheson D, Cuthbertson D, Herold KC, Eisenbarth G, Palmer JP. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPT1RS) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(4): 979-984.
11. Maddaloni E, Pozzilli P. SMART diabetes: The way to go (Safe and Multifactorial Approach to reduce the Risk for Therapy in diabetes). *Endocrine* 2014; 46(1): 3-5.
12. International diabetes federation. *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in childhood and adolescence*; 2011.
13. Guglielmi C, Palermo A, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) in Asia: from pathogenesis and epidemiology to therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 2: 40-46.

Educazione terapeutica fra bisogni e carenze

Giovanni Careddu

Endocrinologia Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL 3, Genova

L'Educazione Terapeutica (ET) sembrerebbe ormai un concetto acquisito per gli operatori sanitari di un team diabetologico. In tutte le Linee Guida sul diabete l'Educazione Terapeutica è indicata quale componente essenziale della terapia (1), ma nonostante l'abbondanza di riconoscimenti la realizzazione nella pratica clinica non è così diffusa come ci si aspetterebbe (2).

In realtà in Italia l'approccio educativo alla cura del diabete risale già agli anni '50-'60. Il Professor Silvestro Silvestri con la moglie Margherita Lapenna già nel 1949 fondarono a Roma la prima associazione che coinvolgeva i pazienti, l'Associazione Italiana per la Difesa degli Interessi dei Diabetici (A.I.D.), con la "scuola dei diabetici" e il periodico "Il giornale dei diabetici" per diffondere l'informazione sulla malattia. Nel 1954 Bruno Bruni fondò a Torino la sua Associazione di pazienti come Sezione Piemontese dell'A.I.D. presso uno dei primi Centri di Diabetologia, occupandosi degli aspetti psicologici ed educativi del diabete, in collaborazione con la moglie Karen Bocher, alla quale è dedicato il "Museo del Diabete". Negli anni '70 in Italia si diffuse la conoscenza dell'attività educativa del Professor Jean-Philippe Assal presso l'Ospedale Cantonale di Ginevra, e diversi diabetologi italiani cominciarono a frequentare il suo reparto e i seminari svizzeri di Grimentz e a trasferire quelle esperienze nelle proprie realtà locali.

In particolare Aldo Maldonato, ispirandosi al DESG (Diabetes Education Study Group) della società diabetologica europea EASD, fondò nel 1981 il GISED (Gruppo Italiano di studio Educazione e Diabete). Riconosciuto nel 1985 come Gruppo di Studio ufficiale della SID, nel 1994 il GISED diventò Gruppo inter-associativo SID-AMD ed è rimasto tale fino ad oggi, fatta eccezione per un periodo (2004-2008) in cui era stato identificato come Gruppo di Studio di Diabete Italia.

A cura del GISED sono state eseguite ben 3 indagini conoscitive sull'attività di educazione terapeutica nella realtà diabetologica italiana.

INDAGINE 1986

Per la prima indagine del 1986 era stato inviato un questionario ai 66 membri del GISED e a tutti i soci della SID, calcolati in numero di circa 2000. Erano stati restituiti 92 questionari compilati validi, con una preponderanza di risposte dalle strutture del Nord.

È interessante notare che già allora veniva indicato come oggetto dell'inchiesta "l'educazione dei pazienti svolta in modo strutturato, come attività precisamente definita" ed erano stati definiti i requisiti minimi di un "vero corso" (esistenza da almeno 1 anno, frequenza almeno 5 volte l'anno, pazienti fino a 30, durata almeno 1 giorno, non meno di 7 ore, con più di 1 insegnante).

Erano 63 i centri che dichiaravano di svolgere corsi, ma di questi solo 9 erano "veri" secondo i criteri descritti. Fra gli 84 centri che dichiaravano di svolgere educazione individuale, solo in 35 questa era in qualche modo strutturata (con riassunti scritti, una lista degli argomenti ecc).

I corsi si svolgevano in ambulatorio (57 centri), day hospital (16), ma in 7 centri i pazienti venivano ricoverati per essere educati. Inoltre, 14 centri ricoveravano i pazienti allo scopo specifico di effettuare l'educazione individuale.

La percentuale dell'orario di servizio dedicato all'educazione era in media solo il 18,5% per i medici, il 14,2% per gli infermieri e solo per i dietisti arrivava al 44,7%.

La conclusione degli autori era che il quadro emerso indicava la situazione di "una materia nuova, dove l'interesse a restituire una risposta negativa è tanto scarso quanto è presumibilmente elevato l'interesse a stabilire contatti e collegamenti fra i pochi iniziati".

INDAGINE 2004

Nell'indagine eseguita nel 2004 (3) è stato inviato un questionario a 648 strutture diabetologiche, di cui solo 212 (33%) hanno restituito il questionario completato. Tra queste 212 strutture, 12 avevano dichiarato di non svolgere attività educativa. I risultati dell'indagine riguardano pertanto solo le 200 strutture coinvolte in attività educative, di cui 190 seguivano pazienti adulti, 10 pazienti pediatrici.

Dai risultati dell'indagine emergevano ancora diverse carenze nell'applicazione dell'ET nella realtà clinica diabetologica italiana.

Il 41,5% delle strutture diabetologiche proponeva solo un intervento educativo individuale, mentre soltanto il 58,5% effettuava l'intervento di gruppo o entrambi.

L'educazione strutturata non era svolta in maniera diffusa. In particolare, risultava di tipo non strutturato ("mai/raramente" strutturato) nel 58,6% dei centri che attuavano l'intervento educativo individuale. Questo veniva svolto nella maggior parte dei casi (91,2%) durante la visita ambulatoriale, raramente con orari e tempi dedicati. La durata media era di 22,4 minuti.

L'educazione di gruppo risultava essere di tipo strutturato ("sempre/maggior parte dei casi") nel 79,3% dei centri, con orari e spazi dedicati. Si svolgeva durante incontri specificatamente organizzati (92,4% dei casi), corsi/campi scuola (16,3%), day hospital (12,0%), visita ambulatoriale (5,4%), ospedalizzazione (7,6%). L'atto educativo di gruppo strutturato durava in media 90,7 minuti.

Solo parte del personale delle strutture era coinvolto nell'attività educativa (il 68,0% dei medici, il 74,5% degli infermieri e il 58,3% dei dietisti) e il tempo dedicato all'aspetto educativo era pari a circa il 10-30% del tempo lavorativo settimanale. Mediamente i medici dedicano 3,8 ore settimanali, gli infermieri 3,4 ore, i dietisti 5,8 ore (pari rispettivamente al 9,8%, 8,6% e 28,47% dell'orario settimanale medio di ciascuna figura professionale).

Di tutto il personale operante nei servizi di diabetologia solo una minoranza aveva ricevuto una formazione specifica all'educazione del paziente, per lo più da parte di società scientifiche: in particolare il 26,1% degli infermieri, il 17,8% dei medici e il 20,7% dei dietisti.

I metodi pedagogici principalmente utilizzati erano prevalentemente il dialogo, le esercitazioni pratiche e l'ascolto, mentre solo in piccola proporzione erano adoperati metodi quali il problem solving (12,4% nell'intervento individuale e 33,7% in quello di gruppo), i giochi finalizzati (rispettivamente 3,5% e 26%), il "role playing" (17,4%).

Nella maggior parte dei casi l'atto educativo veniva registrato nella documentazione clinica del paziente (nel 56,6% e 72,8% dei casi per l'intervento individuale e di gruppo rispettivamente), perlopiù in modo cartaceo (92,2% e 80,6%, rispettivamente per l'intervento individuale e di gruppo), o in misura minore informatico (17,2% e 42,6% rispettivamente). La valutazione dell'intervento educativo veniva effettuata nel 47,8% dei casi per l'intervento educativo individuale e nell'85,9% per gli interventi di gruppo (di tipo strutturato).

Solo il 16,5% dei centri percepiva una fonte di finanziamento per l'intervento educativo, per la maggior parte derivato principalmente da sovvenzioni esterne e in parte da prescrizioni su ricette.

INDAGINE 2014

Nel 2014 è stato promosso un terzo aggiornamento sullo stato dell'Educazione Terapeutica in Italia a 10 anni dalla precedente indagine conoscitiva, con lo scopo di valutare i cambiamenti intervenuti nella implementazione effettiva e nelle modalità di svolgimento di questa attività.

Sulla base del questionario realizzato nel 2004 è stato costruito un analogo strumento che è stato inviato a 803 centri diabetologici, identificati mediante la verifica, la correzione ed il completamento dei dati regionali delle società scientifiche. È stata data anche la possibilità di scaricare il questionario dal neo-costituito spazio web GISED, accessibile attraverso i siti della SID (4) e della AMD (5). I centri che hanno restituito i questionari compilati sono stati 463.

Quello che emerge è che l'ET viene effettuata nel 79% di queste strutture. Confrontando il dato con quello dell'indagine del 2004, risulterebbe una apparente riduzione in percentuale dei centri che effettuano Educazione Terapeutica. In realtà, nella precedente indagine del 2004 soltanto 212 strutture avevano inviato le risposte (meno della metà di quelle dell'ultima indagine), trattandosi presumibilmente di quelle più interessate e quindi più attive nel fare Educazione Terapeutica. L'indagine del 2014, invece, è stata indirizzata a un numero molto maggiore di strutture su tutto il territorio nazionale, pertanto risulta comunque un ampliamento dell'offerta totale dell'attività educativa.

Per quanto riguarda la localizzazione geografica, l'attività educativa appare equamente distribuita, con il 35,9% delle strutture che svolgono ET situate nel Nord, il 33,7% nel Sud/isole, il 30,4% nel Centro, e sono strutture soprattutto di tipo urbano. Nel Sud e nelle isole si registra la maggiore percentuale di centri che non effettuano ET (60,2%, rispetto a 23,5% al Centro e 14,3% al Nord).

Distinguendo per la tipologia, le strutture che svolgono prevalentemente l'ET sono quelle universitarie (43 su 48, circa l'89,5%) e quelle ospedaliere (206 su 239, circa 86%) mentre minori sono quelle territoriali (137 su 197, circa il 69,5%).

Come nel 2004 hanno risposto prevalentemente i centri diabetologici dell'adulto (87%) anche se tutti i centri pediatrici che hanno compilato il questionario hanno dichiarato di effettuare ET.

I centri che effettuano ET utilizzano nel 77,4% dei casi una cartella clinica di tipo elettronico rispetto al 49,4% dei centri che non la svolgono; l'utilizzo della telemedicina è ancora poco diffuso, ma prevalente nei centri che effettuano ET rispetto a quelli che non la effettuano (29,5% versus 8,2%).

Rispetto al 2004 il percorso educativo è registrato in misura maggiore nella documentazione clinica del paziente (71% versus 63%), utilizzando soprattutto supporto informatico (33,2% versus 15%).

Riguardo i fattori che influiscono sullo svolgimento dell'ET è emerso che la mancanza di tempo e di disponibilità economica risulta un minore elemento frenante rispetto al 2004, mentre si conferma l'importanza di fattori promuoventi come la motivazione dell'educatore, dei membri del team, la presenza di esperienze pregresse di educazione terapeutica, la multidisciplinarietà e lavoro di equipe, la possibilità di usufruire di supporti didattici e spazi dedicati.

È risultato un maggiore finanziamento dell'intervento educativo rispetto al 2004 (44% versus 16%) soprattutto tramite ricetta (34,5%) e secondariamente grazie a sovvenzioni (19,7%), da parte prevalentemente di aziende farmaceutiche e associazioni di persone con diabete.

Aumentata rispetto al 2004 la collaborazione con altre equipe (51,5% versus 38,5%) soprattutto con associazioni di persone con diabete, centri diabetologici vicini e psicologi, così come la possibilità di avere spazi dedicati all'educazione (74% versus 68%) che rimangono soprattutto quelli del locale presso l'ambulatorio ed il servizio diabetologico.

Da sottolineare come sia quadruplicata la percentuale di operatori sanitari che ha dichiarato di aver ricevuto una formazione specifica all'educazione del paziente (83% versus 21,5% del 2004), soprattutto mediante corsi effettuati da società scientifiche del settore (66,5%) e corsi universitari (13,4%).

L'ET si svolge soprattutto durante la visita ambulatoriale di routine, anche se in maniera inferiore rispetto al 2004 (71,7% versus 83,5%); aumentata invece l'attività educativa durante incontri specificatamente organizzati (72,3% versus 47,5%) e corsi residenziali come i campi scuola (18,6% versus 8,7%), mentre si svolge in maniera ridotta durante ospedalizzazione (16,7% versus 25% 2004) e day hospital (13,9% versus 25%).

Come nel 2004 il responsabile dell'ET e della diagnosi educativa al paziente rimane principalmente il medico ma con notevole aumento di importanza e competenze dell'infermiere, del dietista e dello psicologo, come si rileva anche dal numero di ore settimanali medio dedicato all'educazione (10,4 infermiere; 9,6 dietista; 7,2 medico; 5,6 psicologo).

Sostanzialmente paragonabili al 2004 i criteri di scelta per proporre l'intervento educativo; è emersa l'importanza di effettuare ET a tutti i pazienti afferenti al centro (16,8%), orientando poi l'intervento in base all'interesse o bisogno specifico del paziente (11,7%), tipo di terapia (7%), tipo di diabete (6,6%), età (4,4%), presenza di complicanze croniche (2,2%), presenza di complicanze acute (1,3%).

Per valutare poi se l'ET viene effettuata o no in maniera strutturata, è stata formulata una chiara definizione degli in-

terventi, distinguendo come “strutturato” l’intervento che sia codificato e ripetibile nelle modalità e nei contenuti, e “non strutturato” quello non codificato e variabile in rapporto all’educatore o ad altre circostanze. L’intervento educativo è risultato maggiormente strutturato rispetto al 2004, sia per gli interventi individuali che per gli interventi di gruppo, con aumento delle risposte “sempre/nella maggior parte dei casi”, mentre è ridotta la percentuale di centri che hanno dichiarato di non strutturare “mai” l’educazione (soprattutto nell’intervento individuale: 11,1% versus 24,6% nel 2004). L’intervento educativo residenziale, dato non presente nel 2004, è risultato strutturato sempre nella maggioranza dei casi. La durata degli interventi educativi non si discosta molto da quella del 2004, con una media di 38 minuti per l’intervento individuale, 83,9 minuti per l’intervento di gruppo, 1-3 giorni per l’intervento residenziale.

Esaminando i metodi, per l’intervento educativo individuale è risultato utilizzato principalmente il dialogo, in maniera paragonabile al 2004 (97,2% versus 94,8%); aumentato l’utilizzo delle esercitazioni pratiche (80,8% versus 60,9%), del problem solving (69,5% versus 19,3%) e dei giochi finalizzati (53,7% versus 5,7%). Per l’intervento di gruppo sono impiegati: la lezione interattiva, la discussione guidata, le esercitazioni pratiche, anche se in misura inferiore rispetto al 2004 (67,1%; 65,2%; 63,8% rispettivamente versus 74,1%; 90%; 67,2%), il problem solving ed i giochi finalizzati in maniera aumentata rispetto al 2004 (54,2% e 52% rispettivamente versus 27,6% e 22,4%).

Per l’intervento educativo residenziale i diversi metodi educativi sono utilizzati sostanzialmente in misura analoga (esercitazioni pratiche 29,8%; lezione interattiva 28,7%; discussione guidata 26,8%; problem solving 26,3%; giochi finalizzati 25,2%).

Gli strumenti didattici utilizzati per l’intervento educativo individuale e di gruppo sono rappresentati soprattutto da supporti scritti/cartacei (rispettivamente 95% e 66%) e da supporti informatici come proiezione di diapositive (rispettivamente 62% e 56%); minore utilizzo di strumenti come proiezione di filmati/video (rispettivamente 45% e 44%), lavagna a fogli mobili (rispettivamente 45% e 45%). Scarsamente utilizzati strumenti che prevedono supporti digitali fruibili mediante dispositivi mobili quali smartphone e tablet (interventi individuali e di gruppo, rispettivamente 7% ed 11%). Il metodo di discussione visualizzata (metaplan) risulta essere utilizzato nel 42% degli interventi educativi di gruppo. Nell’intervento educativo residenziale vi è una pressoché omogeneità di utilizzo di tutti gli strumenti didattici, con minore utilizzo dei supporti digitali fruibili mediante dispositivi mobili.

Oggetto di indagine è stata anche la diagnosi educativa, ed è risultato che viene effettuata in quasi i tre quarti delle strutture, principalmente da parte dei medici (60,55%) e degli infermieri (39,18%).

Pressoché invariata rispetto al 2004 la percentuale di rivalutazione periodica, da parte degli operatori sanitari coinvolti

Figura 1 ♦ Fattori frenanti o promuoventi l’Educazione Terapeutica (indagine 2004).

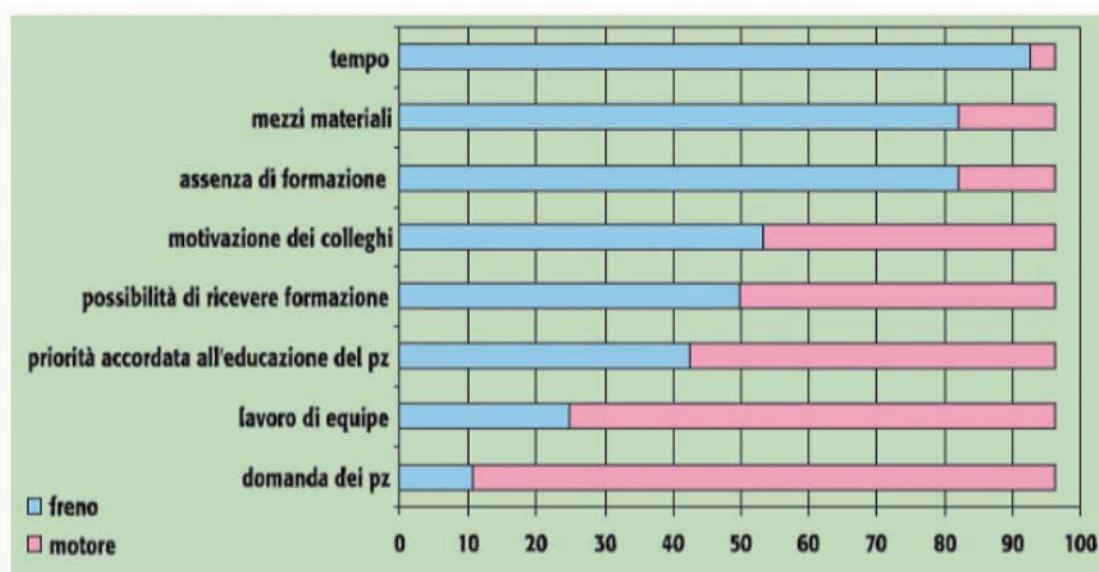
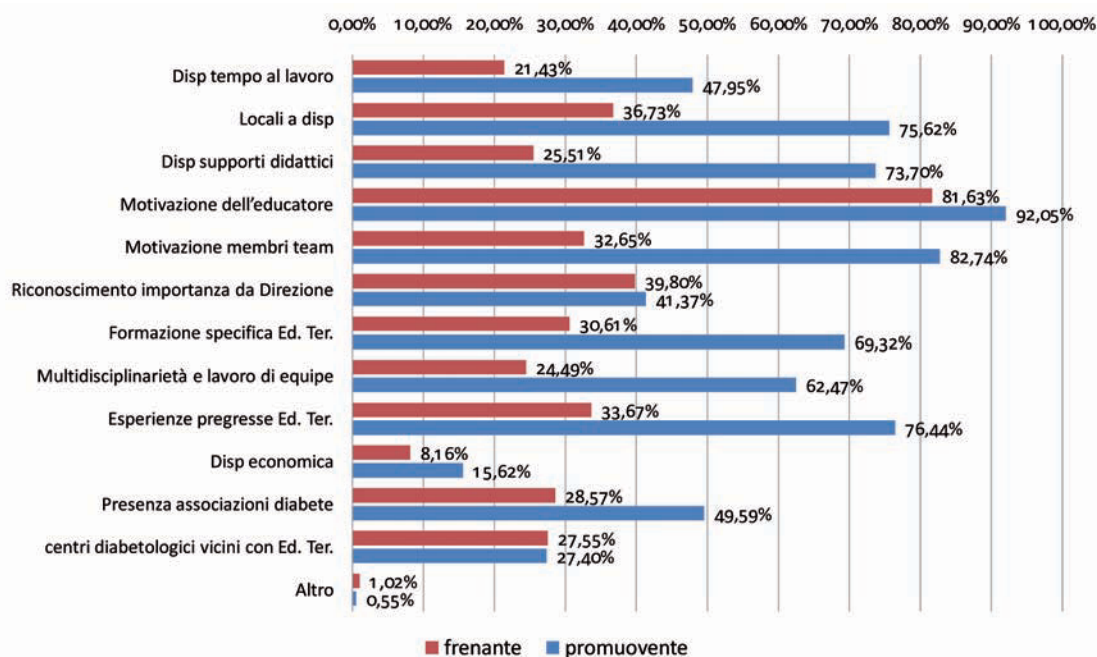


Figura 2 ♦ Fattori frenanti o promuoventi l'educazione Terapeutica (indagine 2014).



nell'educazione, degli interventi educativi (53,2% versus 51%) e la valutazione dell'intervento educativo individuale e di gruppo effettuato (54% e 69% rispettivamente versus 58% e 60%). L'intervento educativo residenziale risulta valutato nel 79% dei casi.

Per la valutazione risultano somministrati principalmente questionari di conoscenza (33% individuale, 44% gruppo, 17,5% residenziale) con notevole minore utilizzo di questionari di customer satisfaction e griglie di abilità (rispettivamente 13,1% e 11,5% individuale, 9,1% e 7,6% gruppo, 15% e 7,1% residenziale).

In conclusione, l'indagine conoscitiva condotta nel 2014 sulla realtà dell'educazione terapeutica applicata al diabete in Italia ha mostrato una sostanziale omogeneità di distribuzione dell'attività educativa sul territorio nazionale. I centri diabetologici che effettuano ET sono soprattutto strutture universitarie ed ospedaliere dell'adulto, utilizzano principalmente la cartella clinica elettronica e tracciano maggiormente il percorso educativo nella cartella clinica del paziente, dato destinato ad ampliarsi anche in considerazione della recente elaborazione e diffusione del modulo educativo elettronico.

Rispetto al 2004 è emersa apparentemente una riduzione percentuale dei centri che hanno dichiarato di effettuare ET, ma in realtà questo può essere spiegato dalla maggiore rappresentatività del campione (sono stati raccolti più del doppio dei questionari).

È risultata però una maggiore formazione del personale sanitario dedicato all'educazione e sebbene il medico diabetologo rimanga il principale responsabile dell'ET è emerso un incremento di importanza e competenza di altre figure professionali (infermiere, dietista, psicologo).

Rispetto al 2004 (Fig. 1) è apparsa determinante la motivazione del singolo e del gruppo a svolgere ET rispetto al fattore frenante tempo, supportata da un maggiore riconoscimento dell'ET da parte dei decisori (maggiore possibilità di ricettare l'attività di ET), da una maggiore presenza di spazi dedicati e maggiore collaborazione con altre equipe (Fig. 2).

Sebbene l'ET si svolga ancora principalmente durante la visita ambulatoriale, l'intervento in questo ambito si è in parte ridotto, mentre in misura maggiore l'ET viene effettuata durante incontri specificamente dedicati, e così pure sono aumentati i corsi residenziali/campi scuola. D'altra parte, il fatto che l'attività educativa si svolga sempre meno durante ricovero e day hospital riflette i cambiamenti della realtà sanitaria negli ultimi 10 anni, con la riduzione delle risorse disponibili nelle sedi ospedaliere.

Anche i metodi utilizzati mostrano un miglioramento, con maggiore utilizzo rispetto al 2004 del problem solving e dei giochi finalizzati.

Come criticità è stato possibile evidenziare ancora una bassa percentuale di strutturazione dell'intervento educativo, che risulta comunque incrementato rispetto al 2004 soprattutto per l'intervento di gruppo e con una netta riduzione dei centri che affermano di non strutturare mai l'intervento individuale. Nonostante i progressi, quindi, emerge ancora la necessità di promuovere una maggiore formazione metodologica ed eventualmente la diffusione di materiale educativo standardizzato, per aiutare gli operatori a svolgere in maniera più appropriata l'attività educativa nei centri.

Un ulteriore obiettivo è rappresentato dall'incrementare la valutazione degli interventi educativi effettuati e la rivalutazione periodica da parte del team, implementando l'utilizzo di alcuni strumenti quali le griglie di abilità e i questionari di customer satisfaction oltre che dei questionari di conoscenza.

È inoltre necessario che l'ET risulti e rimanga al passo con i tempi, definendo aree di utilizzo della telemedicina e di strumenti didattici innovativi come supporti digitali fruibili mediante dispositivi mobili.

Si ringraziano per la loro collaborazione a vario titolo le colleghe e i colleghi del Coordinamento GISED: Claudia Arnaldi, Donatella Bloise, Simone Casucci, Miryam Ciotola, Laura Cipolloni, Alessio Lai, Antonietta Maria Scarpitta, Natalia Visalli.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39(Suppl. 1): S1-S104.
2. WHO, Regional Office for Europe. Therapeutic patient education: continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic disease. Report of a WHO working group, Copenhagen, 1998.
3. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, et al. GISED (Gruppo italiano per lo studio sull'Educazione al diabete). Organizzazione dell'attività educativa nei Centri di diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. AMD, XV Congresso Nazionale, Contributi Scientifici. MeDia 2005; 5(Suppl. 2): 30.
4. <http://www.siditalia.it/gised>.
5. <http://www.aemmedi.it/gised>.

Diabete, attività fisica e sport agonistico*

Livio Luzi¹, Stefano Balducci², Felice Strollo³, Pino Pipicelli⁴, Gerardo Corigliano⁵

Ordinario di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano Direttore, Area di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Policlinico San Donato, IRCCS¹;
Coordinatore nazionale Gruppo di Studio "Attività Fisica e Diabete" - Docente Università di Roma La Sapienza²; Delegato IDF dell'ANIAD.
Docente Università di Milano³; Vice-Presidente dell'ANIAD⁴; Past-President dell'ANIAD. Docente Università Parthenope di Napoli⁵

Il nostro corredo genetico attuale è sostanzialmente identico a quello dell'*Homo Erectus* che popolava la terra circa 500.000 anni fa e che conduceva una vita molto attiva dal punto di vista fisico. Pertanto, il nostro organismo è programmato per fare movimento e noi sappiamo oggi molto bene che la inattività fisica è causa di alterazioni organiche sia fisiche che mentali. Le Società scientifiche Diabetologiche Nazionali ed Internazionali raccomandano 3-4 sessioni settimanali di 30-45 minuti di attività fisica aerobica, alle quali vanno aggiunte, di norma, se non sussistono controindicazioni specifiche, 2 sessioni di attività fisica di potenziamento muscolare (attività anaerobica). Oltre alla durata ed alla frequenza, l'altro parametro che è necessario definire è l'intensità della attività fisica praticata. A tale fine è innanzitutto fondamentale misurare (o stimare) il consumo massimo di ossigeno di ciascun individuo candidato a praticare attività fisica. Ciò si può fare utilizzando metodologie più o meno complesse che comunque si basano tutte sul rilevamento diretto o indiretto della frequenza cardiaca. Il parametro intensità deve essere modulato in base alle condizioni generali e/o cliniche dell'individuo candidato a praticare attività fisica. Ciascuno dei 3 parametri elencati (intensità, frequenza e durata) è particolarmente rilevante per la definizione e la programmazione del tipo di sport, quindi debbono essere tenuti in considerazione nel formulare la prescrizione dietetica. Infatti, individui che praticano prevalentemente sport di resistenza e di lunga durata (maratoneti, ciclisti e nuotatori sulla distanza) utilizzano prevalentemente fibre muscolari rosse, di tipo lento e che hanno un metabolismo ossidativo. Questi individui bruciano particolarmente i grassi corporei (che utilizzano come substrati energetici per la prestazione sportiva), e la loro dieta dovrà essere ricca in grassi "buoni", come ad esempio quelli del pesce. Invece, i soggetti che praticano sport di potenza pura (velocisti, sollevatori di pesi etc.) utilizzano prevalentemente fibre muscolari chiare di tipo rapido che hanno bisogno di carboidrati per funzionare al meglio. Pertanto la loro alimentazione sarà più ricca percentualmente di carboidrati. Un discorso a parte meritano le proteine, indipendentemente dal tipo di sport praticato. Il fabbisogno proteico giornaliero medio si aggira intorno a 0.7 gr per kg di peso corporeo. Nelle persone molto attive dal punto di vista sportivo, la quota assoluta di proteine deve essere aumentata proporzionalmente al volume di attività fisica praticata fino anche a raddoppiare. Carichi proteici giornalieri superiori ad 1.5 kg per kg di peso corporeo andrebbero comunque evitati, sia nelle persone sane, che, soprattutto, nei diabetici, dato che diete eccessivamente ricche di proteine determinano un sovraccarico amino-acidico renale, potenzialmente facilitante l'instaurarsi di nefropatia.

* Il capitolo "Ricadute economiche positive dell'attività fisica strutturata soprattutto in ambito di DMT2" è a cura di Stefano Balducci; il capitolo "Il ruolo del volontariato" è a cura di Felice Strollo, Pino Pipicelli e Gerardo Corigliano.

Una particolare attenzione alla alimentazione per chi pratica sport richiede la presenza di obesità. Tale problema è in continua crescita anche nella popolazione giovanile. Ci sono circa 14 milioni di bambini attualmente sovrappeso od obesi in Europa anche a causa di svariati fattori ambientali obesogeni che inducono alla sedentarietà quali l'uso della televisione, di internet e di videogames. D'altra parte, ridurre eccessivamente l'apporto calorico nei bambini può determinare un deficit nutrizionale per quanto riguarda la crescita. Pertanto, in tale periodo della vita, è molto saggio incrementare l'attività fisica a fianco di consigli nutrizionali, ove possibile evitando diete molto restrittive. Nell'ultimo decennio è emerso a livello scientifico il concetto del "fit fat", in pratica l'obeso che pratica adeguata attività fisica è protetto dalle possibili conseguenze patologiche dell'obesità. Paradossalmente è meglio essere leggermente sovrappeso, ma, allenati, che normopeso, ma, sedentari per quanto riguarda la qualità della vita e la protezione dalle malattie cronico degenerative inclusa obesità. Pertanto è fondamentale praticare sport anche per i soggetti sovrappeso o con obesità lieve e media in quanto tale pratica li rende praticamente normali dal punto di vista metabolico e li protegge dalle co-morbilità dell'obesità. In una nostra recente pubblicazione abbiamo anche dimostrato come parte del Cremona Study, che non è tanto il fatto di essere obesi, ma quello di essere più insulino-resistenti (quindi fisicamente inattivi) che determina una più precoce mortalità (1). Quindi si pone il primo quesito: quale è la tipologia di attività fisica adeguata per un diabetico di tipo 1, un diabetico di tipo 2, ed un obeso diabetico? Ciascuna delle tre categorie di soggetti debbono praticare sport ma con indicazioni diverse. Innanzitutto, prima di consigliare il tipo di attività sportiva ad un paziente diabetico bisogna effettuare una fotografia completa delle complicanze diabetiche eventualmente presenti. La presenza di malattia cardiovascolare recente ed importante o una nefropatia diabetica avanzata limitano enormemente le capacità aerobiche e prestative del soggetto.

DIABETE DI TIPO 1

Il paziente con diabete di tipo 1 è in terapia insulinica, pertanto il punto cardine è il bilanciamento tra la dose di insulina giornaliera da somministrare e l'apporto dei macronutrienti, sia in termini di calorie totali che in termini di composizione qualitativa. Ovviamente il rischio maggiore del diabetico di tipo 1 è l'ipoglicemia, anche seria, durante o nel periodo immediatamente successivo all'attività sportiva. È noto da tempo che atleti diabetici di tipo primo che praticano sport a livello professionistico e che quindi in alcuni periodi dell'anno, quando sono al top dell'allenamento, praticano svariate ore giornaliere di sport ad alta intensità, riducono notevolmente (fino talvolta a sospendere!) il dosaggio della terapia insulinica. In una nostra recente pubblicazione (2), abbiamo ipotizzato che questa riduzione sia in parte conseguente all'aumento di sensibilità insulinica, ma in parte anche conseguente ad una riduzione dello stress autoimmunitario ed infiammatorio a livello della β -cellula con ripresa parziale della secrezione endogena dell'insulina. In ogni caso, pazienti diabetici di tipo 1 che vogliono praticare sport, anche solo a livello amatoriale, devono essere istruiti dal diabetologo, dal dietista e dal preparatore atletico (laureato in Scienze Motorie) ad una modulazione della terapia insulinica con dosaggio complessivo inversamente proporzionale al carico di lavoro giornaliero (Figura 1).

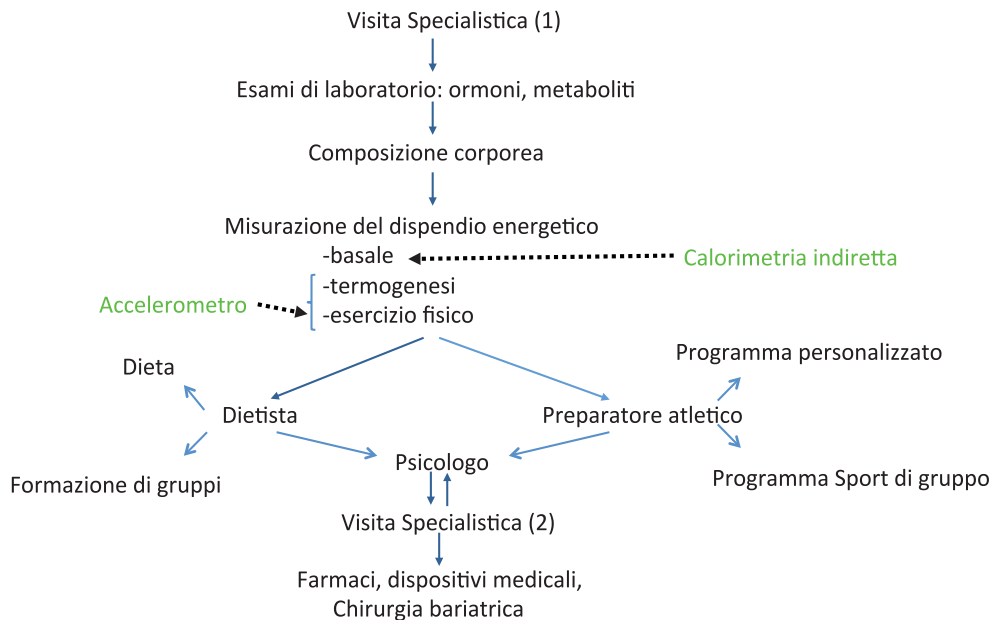
Inoltre l'esecuzione della conta dei carboidrati e l'utilizzo del microinfusore insulinico possibilmente abbinato al Continuous Glucose Monitoring (CGM) sono senza dubbio da consigliare ai diabetici di tipo 1 che fanno sport.

DIABETE DI TIPO 2

Le problematiche del diabetico di tipo 2 nei confronti dell'attività fisica sono diverse a seconda del regime terapeutico al quale è sottoposto. I pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica e/o con sulfaniluree (specialmente la glibenclamide) vanno di fatto gestiti come diabetici di tipo 1, per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie. Quindi, il dosaggio del farmaco va ridotto proporzionalmente al volume di attività fisica eseguita e l'alimentazione va modulata di conseguenza sia per quanto riguarda l'apporto di calorie totali, che la ripartizione in macronutrienti. Viceversa, pazienti trattati con analoghi del GLP-1 ed inibitori dei DPP-4 in genere non presentano ipoglicemie e pertanto in questi casi la attività sportiva può essere eseguita più liberamente.

Figura 1 ♦ Esempio di protocollo diagnostico-terapeutico utile per l'impostazione del programma di gestione del paziente da avviare alle attività sportive.

Protocollo Diagnostico Terapeutico Endocrinologia e Malattie Metaboliche- Policlinico San Donato



DIABETE ASSOCIATO AD OBESITÀ

Visto che nella maggior parte dei casi il diabete di tipo 2 si associa ad obesità, si pone il problema di quale tipo di sport suggerire ad un paziente con un elevato BMI. Fatte salve le considerazioni generali precedenti sulla ripartizione tra attività fisica aerobica ed anaerobica, un problema specifico in pazienti obesi sono le possibili lesioni muscolo-tendinee da pratica sportiva, soprattutto agli arti inferiori. Pertanto, è consigliabile, almeno nei periodi iniziali, l'esecuzione di sport a basso carico gravitatorio quali ad esempio il nuoto (assenza di carico gravitatorio) o la bicicletta (carico gravitatorio limitato al tronco), mentre la corsa è da evitare (o limitare fortemente). Per quanto riguarda l'apporto calorico del diabetico-obeso questo deve essere proporzionato alla durata complessiva della attività praticata. Tale apporto calorico si può facilmente stimare, oppure è possibile quantificarlo con delle metodologie indossabili relativamente poco costose ed accessibili a tutti basate sulla misurazione del movimento da parte di accelerometri.

QUALE TIPO DI ATTIVITÀ FISICA PER IL PAZIENTE CON DIABETE?

Presente: *Attività Aerobica ed Anaerobica.* Abbiamo già detto che le attuali linee guida delle Società Scientifiche Diabetologiche consigliano 3-4 sessioni di attività fisica aerobica di 30-45 minuti ciascuna e due sessioni di attività fisica anaerobica a settimana. Va sottolineato come precedentemente fosse consigliata al diabetico solo attività aerobica, mentre le sessioni di anaerobica sono state introdotte più di recente con il rationale di incrementare la massa muscolare, quindi il numero totale di trasportatori di glucosio (GLUT 4), ed aumentare anche il consumo di glucosio in condizioni basali.

Futuro: *High Intensity Interval Training (HIIT).* Sebbene non ancora previsto nelle linee guida diabetologiche, l'HIIT è una modalità di allenamento che ha diversi vantaggi rispetto sia all'attività aerobica pura che all'attività anaerobica: 1. Richiede molto meno tempo per mantenere ed incrementare il livello di allenamento (10-15 minuti almeno al 90% della

VO₂ massima del soggetto con 10 minuti di riscaldamento da ripetere 3 volte a settimana); 2. Può essere effettuato a casa o all'aria aperta senza bisogno di supporti particolari; 3. Ottiene gli stessi effetti metabolici di attività fisica aerobica prolungata (3, 4).

Va infine ricordato un aspetto dello sport spesso purtroppo tra i meno considerati cioè la importanza dell'adeguato apporto di liquidi e di elettroliti (sodio, potassio e magnesio) da determinare in base al volume di attività fisica con particolare attenzione nei periodi più caldi dell'anno quando le perdite di liquidi e di elettroliti sono più consistenti. Come esempio, tra le principali cause di squilibrio elettrolitico in corso di attività fisica prolungata vi è la iponatriemia che insorge prevalentemente durante o subito dopo il termine degli sport di lunga durata. Nel diabetico insulino-trattato va posta attenzione particolare anche alla potassiemia. Il reintegro di sali minerali è un elemento fondamentale nella gestione dell'atleta e comunque dello sportivo.

RICADUTE ECONOMICHE POSITIVE DELL'ATTIVITÀ FISICA STRUTTURATA SOPRATTUTTO IN AMBITO DI DMT₂

L'enorme peso clinico e sociale della malattia diabetica si traduce in un altrettanto drammatico impatto sul consumo di risorse. Curare il diabete in Italia costa al Servizio sanitario nazionale circa 15 miliardi l'anno, lo certifica il Rapporto Arno 2015 che, attraverso la rete dell'Osservatorio Arno Diabete (31 Asl italiane coinvolte), ha fotografato la situazione nell'anno 2014 su 550.000 persone con diabete. Il costo medio per paziente con diabete è risultato di circa 2.900 Euro l'anno contro i 1600 euro dei non diabetici. Un dato di grande importanza riguarda il peso percentuale delle singole voci di spesa per il diabete. Ben il 90% dei costi è attribuibile a cura e gestione delle complicanze, mentre le visite diabetologiche costano solamente l'1-2% del totale. Nell'insieme, la gestione del diabete mellito (DM) e dell'equilibrio metabolico rappresenta solo il 10% (5). Facile intuire quanti risparmi si possano ricavare da una efficace strategia di prevenzione, diagnosi precoce, autocontrollo regolare e sistematico. In sostanza, la persona con diabete costa tanto se è affetta da complicanze: se, al contrario, riesce a mantenere un buon compenso glicemico e a tenere lontane le degenerazioni patologiche croniche del diabete, non richiede spese particolarmente elevate. Non va inoltre dimenticato che ai costi diretti dell'assistenza vanno aggiunti quelli indiretti derivanti da pensionamento precoce, disabilità permanente e perdita di produttività non solo della persona con diabete ma anche di chi assiste il paziente. Non esistono dati recenti che consentano di stimare l'ammontare complessivo dei costi indiretti nel nostro Paese, negli Stati Uniti e in altri paesi industrializzati ma è noto che i costi indiretti rappresentano circa la metà di quelli diretti.

La stragrande maggioranza dei pazienti con DM di Tipo 2 (DMT₂) sono sedentari (trascorrono oltre 10 h al giorno seduti) e fisicamente inattivi (non raggiungono i 150 min a settimana di attività fisica). L'impatto degli interventi sullo stile di vita del paziente con DMT₂ sulla spesa sanitaria è difficile quantificabile. Confrontare tale aspetto del problema con quanto osservabile nella normale pratica clinica (DSE) in rapporto all'utilizzo di cure mediche e al costo di queste ultime nel DMT₂ è stato uno degli obiettivi del Look AHEAD Study (6), che prevedeva un intervento intensivo sullo stile di vita (ILI), atto ad ottenere perdita di peso e ad aumentare i livelli di attività fisica. Durante i 10 anni di follow-up sono stati valutati il numero delle ospedalizzazioni, l'uso di farmaci di vario tipo e i loro costi. Lo studio è valso a suggerire che un intervento intensivo sullo stile di vita nei pazienti con DMT₂ si associ a una riduzione delle ospedalizzazioni e dell'uso di farmaci, con diminuzione dei relativi costi economici (rispettivamente del 10% e 7%). Il risparmio medio totale per persona nel gruppo ILI, nell'arco dei 10 anni, è stato di 5280 dollari USA. L'inattività fisica comporta costi diretti e indiretti notevoli oltre a quelli dovuti alle classiche associazioni con le malattie coronariche, il tumore del colon e della mammella (7-8). La riduzione del tempo sedentario legata, ad esempio, alla scelta di spostarsi a piedi o in bicicletta limitando l'uso dell'auto, ha un notevole impatto sui costi sanitari. Uno studio del 2012 (9), ha analizzato l'effetto di tale intervento su 7 malattie associate con la sedentarietà: diabete, cancro della mammella e del colon, demenza, malattie cerebrovascolari, depressione e cardiopatia ischemica. Gli autori hanno calcolato che in 20 anni, con 3.4 km di bicicletta o 1.6 km di cammino al giorno, la riduzione di tali patologie nei contesti urbani porterebbe il SSN inglese a risparmiare circa 17 miliardi di sterline l'anno (all'incirca l'1% del budget della sanità inglese). In Italia, utilizzando lo strumento Heat (Health economic assessment tool for cycling and walking) è stato calcolato a Modena che per ogni euro speso per potenziare la ci-

clabilità se ne risparmiano all'incirca 1.000 mentre a Verona è stato stimato che se tutti i residenti del comune percorressero ogni giorno 3 chilometri in bicicletta il risparmio in un anno per i costi sanitari diretti ed indiretti sarebbe di oltre 17 milioni di euro.

Nella *post hoc* analisi del gruppo del Prof. De Feo dell'Università di Perugia sugli effetti a lungo termine di differenti quantità di attività fisica aerobica volontaria espressi in Mets, è emerso che i benefici statisticamente significativi sul controllo glicemico e i fattori di rischio cardiovascolare comparivano già nel gruppo che accumulava fra 11 e 20 Mets/h/sett e raggiungevano il massimo con un volume di attività fisica superiore (10). Aspetto molto interessante era rappresentato dal fatto che i costi per farmaci correlavano inversamente e significativamente con la spesa energetica in Mets, per cui a una maggiore spesa energetica corrispondeva una minore spesa farmacologica nei 2 anni della durata dello studio. 5 Km di cammino al giorno erano in grado di ridurre il costo per farmaci di circa 550 dollari e di circa 1.100 dollari i costi sociali. Inoltre lo studio ci suggeriva che al di sotto di un volume minimo di attività fisica, non si ottenevano effetti sui fattori di rischio cardiovascolare clinicamente e statisticamente significativi ed il risparmio economico era meno evidente.

Anche nello studio Italian Diabetes Exercise Study (IDES) (11) vantaggi statisticamente e clinicamente significativi sul controllo glicemico, sui fattori di rischio cardiovascolare e sul rischio a 10 anni di un evento cardiaco si ottenevano solo chi il superava i 20 Mets/h/sett di volume complessivo di attività fisica ottenuto dalla sommatoria di esercizio prescritto e supervisionato (combinato di tipo aerobico e di forza) e di attività del tempo libero. Nel corso dell'anno di durata dello studio, tale volume di attività fisica determinava una riduzione di circa 77 euro della spesa per gli ipoglicemizzanti e di circa 87 euro per le altre classi di farmaci (anti-ipertensivi, ipo-lipemizzanti, etc). C'è da considerare che lo studio IDES è del 2006-2007, prima dell'entrata in commercio delle Incretine e dei SGLT-2 inibitori, farmaci dal costo molto più elevato. Possiamo solo speculare sugli effetti positivi prodotti dal miglioramento di molti fattori di rischio cardiovascolare convenzionali e non convenzionali su sviluppo e progressione delle complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete. Aspetto di fondamentale importanza per la prima volta dimostrato nello studio IDES è poi che l'esercizio fisico supervisionato combinato (aerobico più forza) associato al counseling migliora significativamente anche la salute fisica e mentale, ancora una volta in misura proporzionale al volume di attività fisica a partire da un dispendio energetico >17.5 Mets/h/sett.

Tali risultati ci hanno indotto a sperare di riuscire a modificare in maniera permanente e duratura lo stile di vita di pazienti con DMT2 solitamente sedentari e fisicamente inattivi ma purtroppo solo una piccola percentuale di pazienti si impegna costantemente in sedute di esercizio fisico bi-tri settimanali per le tante barriere interne ed esterne di cui si discute nell'articolo successivo e dati da trials di prevenzione e trattamento del DMT2 suggeriscono la necessità di identificare adeguate strategie in tal senso. Sfortunatamente gli studi disponibili hanno applicato interventi sul comportamento eterogenei, non sufficientemente dettagliati di scarsa numerosità e soprattutto non obiettivamente misurati (6), ma nello studio IDES il programma ha anche promosso l'attività fisica al di fuori dalle sedute supervisionate, probabilmente perché i pazienti hanno conseguito migliori conoscenze sulla malattia e maggiore fiducia in se stessi grazie anche alla continua opera di counseling esercitata dagli specialisti dell'esercizio. Alla luce di queste considerazioni è in corso lo studio IDES 2, un trial randomizzato e controllato (NCT01600937) che esamina l'impatto di un counseling teorico (1 seduta) combinato con uno teorico-pratico (8 sedute in palestra a cadenza bisettimanale) sull'attività fisica e sul tempo di sedentarietà (12). A tal fine, 300 pazienti sedentari e inattivi con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati all'intervento una volta all'anno per 3 anni (INT; n=150) o al trattamento standard di controllo (CON; n=150). I risultati definitivi dello studio saranno disponibili nel 2017.

IL RUOLO DEL VOLONTARIATO

In Italia il mondo dello sport e del diabete presenta alcune peculiarità specifiche nel campo del volontariato (13) che lo rende originale. Dal 1991 esiste l'Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici (ANIAD ONLUS), unica fra le 220 associazioni aderenti all'IDF a sostenere la formazione degli atleti, la diffusione della pratica sportiva e la promozione della salute anche attraverso l'attività fisica non competitiva fra le persone con diabete.

Nata da un'esperienza spontanea regionale, l'ANIAD ha avuto l'opportunità di aggregare numerosi giovani che praticavano diverse discipline a buon livello fin dagli anni '80, quasi sempre con il "fai da te" e spesso "nascondendosi" rispetto al

mondo ufficiale della diabetologia di allora, che - incline a tener conto solo degli aspetti negativi, quali il rischio ipoglicemico - non era sempre disposto ad accettare e sostenere l'impegno di tali persone. L'associazione ha creato in questi anni una rete diffusa di atleti con diabete contribuendo a diffondere fra questi ultimi opinioni ed attività dalle quali è nata quasi inavvertitamente una cultura nuova, capace di imporre l'immagine dello sportivo diabetico consapevole, attento, capace di valutare sempre il rapporto rischio-beneficio e quindi modello da seguire. In venticinque anni di vita dell'ANIAD, gli atleti che contribuiscono a tale rete, alcuni dei quali particolarmente abili nel comunicare in modo efficace, sono stati anche in grado di promuovere la diffusione della cultura dello sport fra i diabetologi e gli operatori sanitari. In questo modo essi hanno contribuito a far maturare nel mondo della diabetologia la convinzione che bisognasse analizzare l'attività fisica nei suoi meccanismi e nelle sue metodologie applicative per valorizzarla quale importante strumento di crescita e formazione della persona con diabete oltre che di mantenimento della salute. Dall'ANIAD, in modo organizzato o talvolta spontaneistico, sono gemmati molti altri gruppi con particolare interesse in specifiche attività sportive quali ad esempio l'ADIQ (Alpinisti Diabetici In Quota) esperti di alta montagna che hanno conquistato numerose vette, anche superiori ad 8.000 metri in Asia, Africa e Sudamerica. L'impegno sociale di questi ultimi si esprime annualmente nella organizzazione del "DiabTrek", uno stage di trekking di mezza montagna destinato a bambini con diabete mellito tipo 1 realizzato sotto la guida sia di diabetologi sia degli stessi alpinisti con diabete. In DiabTrek rappresenta un modello di comunicazione educativa eccellente e un esempio di come il diabetico guida possa essere egli stesso promotore di salute nella comunità, con una integrazione fra i diversi attori della cura (team diabetologico) che va oltre la sola realtà sanitaria per assorbire al suo interno lo stesso tessuto sociale al quale è orientata.

Altri gruppi da ricordare sono il gruppo della squadra nazionale di Basket, e la squadra di calcio dell'ANIAD, entrambe più volte impegnate in incontri a livello nazionale e internazionale. Anche il Gruppo Ciclismo & Diabete (il ciclismo è una tipica attività aerobica), che annovera alcune centinaia di aderenti, ha contribuito alla diffusione delle conoscenze sulla malattia (studi su fabbisogno insulinico, sensibilità insulinica e espressione del Glut-4) e al miglioramento dell'immagine dei pazienti esibendosi nelle manifestazioni a corollario della Giornata Mondiale del Diabete. Il gruppo organizza escursioni di fondo in Italia ed in Europa allo scopo sia di promuovere a livello mediatico le conoscenze sul diabete sia di aumentare la consapevolezza dei singoli aderenti in termini di fisiopatologia sportiva, di gestione dell'alimentazione e della terapia insulinica in occasione degli incontri culturali che sempre si legano all'evento sportivo. Il Gruppo Diabete No-Limits poi, impegnato nel podismo di fondo (mezze maratone e maratone) e dotato di un sito assai vivace ed interattivo, è particolarmente impegnato nel confronto fra atleti con diabete elaborando strategie terapeutiche comportamentali adottate durante tali gare ad altissimo dispendio energetico. Completano il quadro i Gruppi ANIAD dei Velisti e dei praticanti il "Triathlon".

Oltre alle citate aggregazioni che rappresentano un bell'esempio di lavoro di gruppo, vanno però segnalate anche alcune individualità di giovani che talora, attraverso un percorso complesso e talvolta doloroso di accettazione della propria malattia e di ricerca di un diabetologo capace di sostenere le proprie aspirazioni, hanno raggiunto obiettivi importanti e mediaticamente rilevanti contribuendo a proporre e a diffondere un'immagine positiva di vitalità e benessere, educazione terapeutica e consapevole convivenza con il diabete. Una di queste in particolare è rappresentata da Monica Priore, prima donna con diabete in Italia ad aver attraversato a nuoto lo stretto di Messina ma non potremo mai dimenticare la figura di Mauro Talini, maratoneta su due ruote splendidamente ed entusiasticamente protagonista di tantissime imprese di fondo (Tour dei Santuari Europei, Capo Nord, Gerusalemme) che di recente ha percorso circa 10.000 km in Sudamerica, rimanendovi vittima di un pirata della strada, nel tentativo di raggiungere, partendo dalla Terra del Fuoco il Nord America, sostenuto dalle locali associazioni dei pazienti, con il bellissimo progetto di solidarietà - in collaborazione con la comunità di Padre Kolbe - "Una bici mille speranze... che ha raccolto fondi per la costruzione di una scuola per i bambini poveri della favelas di San Paulo.

Tutto lo sforzo dell'ANIAD è culminato nel 2014 con la stipula del protocollo CONI-ANIAD, preceduto da un lungo lavoro di preparazione da parte di GP (coautore dell'articolo) per l'ANIAD e del Prof. Carlo Tranquilli e dell'Avv. La Face per il CONI. Esso nasce dalla pressante esigenza di favorire l'inserimento dei pazienti nel mondo sportivo e far conoscere ai dirigenti sportivi, agli atleti e ai tecnici la realtà di chi ha il diabete e fa sport; intende inoltre valutare la possibilità di utilizzare le strutture territoriali del CONI per Corsi di Fitness Metabolica a favore di soggetti in età adulta/avanzata con sindrome metabolica (prevenzione primaria) o DMT2 (14). Ne è parte integrante la Commissione Nazionale presieduta

Figura 2 ♦ Lo striscione “Tutti in capo per il diabete” su un campo di calcio di Serie A (2015).



dalla dott.ssa Alessia Digianfrancesco per il CONI e da GP per l'ANIAD e ne sono scaturite iniziative congiunte a livello locale con appositi Convegni Scientifici e Manifestazioni Sportive e grandi campagne mediatiche nazionali e internazionali. Queste ultime hanno trovato ampio risalto grazie a partnership rilevanti con la Lega Calcio di Serie A – con la presenza dello striscione “TUTTI IN CAMPO PER IL DIABETE” in tutti i campi di calcio (Fig. 2) –, la Lega Volley di Serie A, la Federazione Italiana Giuoco Handball, La Federazione Ciclismo, La Federazione Rugby, la Federazione Pesca Sportiva e Sub con cui sono stati siglati accordi o convenzioni.

Il protocollo, come accennato prima, si prefigge anche di avviare all'esercizio fisico chi è anziano e non è mai stato atleta (come i master, fra i quali Giuseppe Di Blasi, fondatore della sezione ANIAD del Lazio): il grande lavoro profuso dai pionieri del volontariato è valso così a interessare all'esercizio fisico la grande maggioranza dei soggetti interessati, quelli cioè di mezza età e anziani con DMT2 (15, 16). In questo senso deve essere sottolineato l'impegno del Dott. Paolo Mazzuca, che ha promosso e realizzato la convenzione tra la ASL di Rimini e la società Rimini Terme SpA per l'attuazione del progetto “Lifestyle Gym”. Quest'ultimo, indirizzato a persone con patologie dismetaboliche identificate dai Medici di Medicina Generale e dalle Unità Operative Ospedaliere sulla scorta di specifici criteri d'inclusione e con richiesta di visita specialistica endocrinologica, rappresenta sul territorio un valido esempio di sviluppo organico e finanziato ad hoc dalle istituzioni di un'idea di palestra ospedaliera lanciato poco prima del 2000 dalle strutture IRCCS-INRCA di Roma (FS, coautore dell'articolo) prima e di Ancona (Dott. Massimo Boemi) poi e proseguita dall'Ospedale Sant'Andrea di Roma (SB, coautore dell'articolo) (17). Altro progetto pubblico molto interessante è infine quello avviato, dopo lunga preparazione, presso l'Università di Catania dal Prof. Maurizio di Mauro, orientato a soggetti più giovani e a forte componente educativa e di ricerca.

La pratica responsabile dello sport, infatti, induce a mettere in atto un autocontrollo glicemico costante e “ragionato”, richiede una costante attenzione alle proprie scelte alimentari e una valutazione previsionale del dispendio energetico e quindi del fabbisogno glicidico compensatorio e, allenando a regolare adeguatamente la terapia anche in condizioni “estreme” rappresenta una palestra di autogestione straordinaria anche nella vita quotidiana.

La pratica regolare dell'attività sportiva sviluppa inoltre nelle persone con diabete caratteristiche tipiche quali la lealtà, la disponibilità ad aiutare gli altri e la valutazione del rapporto rischio-beneficio che sono estremamente formative nel processo di accettazione della malattia cronica ed, grazie ai buoni risultati conseguiti e alla costante percezione di una valida condizione di salute, migliorano significativamente la qualità di vita (18, 19). Come si vede siamo di fronte ad

un mondo variegato “in movimento”, o meglio, “in fermento” che rappresenta un valore aggiunto nel panorama diabetologico italiano proprio perché ha in sé i germi della vera realizzazione nel quotidiano delle conoscenze scientifiche trasferite “sul campo”.

BIBLIOGRAFIA

1. Piemonti L, Calori G, Lattuada G, Mercalli A, Ragogna F, Garancini MP, Ruotolo G, Luzi L, Perseghin G. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 2009 Nov; 32(11): 2105-2110.
2. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015 Oct; 19(19): 3709-3722.
3. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, Jung ME, Gibala MJ, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011 Dec; 111(6): 1554-1560.
4. Negri M, Bonato M, Codella R, La Torre A. Diabete di tipo 2 e allenamento. *Sport&Medicina* 2015 Gen-Feb; 1: 23-33.
5. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015 Volume XXIII - Collana “Rapporti ARNO”. <http://osservatorioarno.cineca.org>. www.cineca.it.
6. Espeland MA, et al. for the Look AHEAD Research Group. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: The Action for Health in Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2548-2556.
7. Department of Health. Start Active, Stay Active. A report on physical activity for health from the four home countries' Chief Medical Officers. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_128209, 2011.
8. Department of Health. (2011) UK physical activity guidelines. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_127931.
9. Jarrett J et al. Effect of increasing active travel in urban England and Wales on costs to the National Health Service. *Lancet* 2012; 379: 2198-2205.
10. Di Loreto C, De Feo P. Make Your Diabetic Patients Walk Long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1295-1302.
11. Balducci S, Pugliese G. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010; 170: 1794-803.
12. Balducci S, et al. Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES-2) Investigators. The Italian Diabetes and Exercise Study 2 (IDES-2): a long-term behavioral intervention for adoption and maintenance of a physically active lifestyle. *Trials* 2015; 16: 569.
13. Cocci R. Il ruolo delle Associazioni di volontariato - Relazione al Convegno AMD-SID Regione Toscana. “La sindrome metabolica, Il ruolo dell’educazione”, Cinquale (MS), 26/06/1999.
14. De Feo P, Brunetti P. Progetto per Fondazione Giulio Loreti Onlus - Prevenire e curare diabete mellito tipo 2 e obesità con l’esercizio fisico e il miglioramento dello stile di vita
15. De Feo P, et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: e349-e354.
16. Korhakangas EE et al. Barriers to regular exercise among adults at high risk or diagnosed with type 2 diabetes: a systematic review. *Health Promot Int* 2009; 24: 416-427.
17. Koetsenruijter J1, et al. Social support systems as determinants of self-management and quality of life of people with diabetes across Europe: study protocol for an observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 29.
18. Dombrowski SU, et al. Towards a cumulative science of behaviour change: do current conduct and reporting of behavioural interventions fall short of good practice? *Psychol Health* 2007; 22: 869-874.
19. Catford J. Advancing the ‘science of delivery’ of health promotion: not just the ‘science of discovery’. *Health Promot Int* 2009; 24: 1-5.

Consulenza nutrizionale alle persone con diabete

Rosalba Giacco¹, Marilena Vitale², Marco Tonelli³, Ersilia Troiano⁴

Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR, Avellino¹; Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II", Napoli²; Diabetologia PO di Orvieto, Asl Umbria³ (ANDID³); ANDID⁴

RUOLO DELLA TERAPIA NUTRIZIONALE NELLA GESTIONE DEL DIABETE MELLITO

L'alimentazione è una delle pietre miliari della terapia del diabete mellito tipo 1 e tipo 2. Essa ha come obiettivo primario non solo il miglioramento del controllo glicemico e degli altri fattori di rischio cardio-metabolici (1-2), ma anche la riduzione delle malattie cardiovascolari, che sono responsabili di circa il 70% della mortalità totale in questi pazienti (3). Oltre l'80% dei pazienti affetti da diabete tipo 2 è in sovrappeso o è francamente obeso. È noto che l'obesità, soprattutto la localizzazione del grasso a livello addominale, induce insulino-resistenza e conseguentemente un'aumentata richiesta d'insulina. Questa condizione rappresenta uno stress che può portare nel tempo ad un declino della funzione della β -cellula con deterioramento del metabolismo glicidico. Un eccesso di peso si associa, inoltre, ad un incremento dei fattori di rischio cardiovascolari, quali dislipidemia, ipertensione arteriosa, etc. La riduzione ponderale è, pertanto, il primo obiettivo della terapia nutrizionale del paziente con diabete tipo 2 perché migliora il metabolismo del glucosio e in alcuni casi induce parziale o totale regressione della malattia.

Diversi studi hanno dimostrato i benefici di interventi intensivi sullo stile di vita, basati sulla restrizione energetica moderata della dieta e un aumento del dispendio energetico mediante attività fisica, sulla riduzione ponderale e sui parametri metabolici in pazienti con diabete. In particolare, lo studio a lungo termine Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) (4) ha mostrato che l'intervento intensivo sullo stile di vita migliorava i livelli di glicemia, di HbA_{1c}, della pressione arteriosa, dei trigliceridi plasmatici e aumentava i livelli del colesterolo-HDL a 4 anni dal follow-up, nonostante i pazienti non avessero raggiunto il loro peso ideale, confermando i benefici che una perdita moderata di peso (7-10% del peso iniziale) ha nel controllo delle anomalie metaboliche della malattia diabetica. Pertanto, tutte le società scientifiche per la cura del diabete, sia nazionali che internazionali, raccomandano di ridurre il contenuto energetico della dieta nei pazienti diabetici in sovrappeso/obesi al fine di ottenere una riduzione del peso corporeo e il controllo dei fattori di rischio cardiometabolici (5-8).

Un altro aspetto fondamentale della terapia nutrizionale è la composizione in nutrienti della dieta. In particolare, maggiore attenzione deve essere posta alla quantità e qualità di grassi e carboidrati, che contribuiscono in maggiore quota all'apporto energetico totale della dieta. La quantità di grassi raccomandata non deve superare il 35% delle calorie totali giornaliere, limitando l'introito di grassi saturi a <10% delle calorie e quello di colesterolo a <300 mg/die per i loro noti effetti aterogeni; nei pazienti che hanno valori elevati di colesterolo LDL si raccomanda un'ulteriore riduzione dei grassi saturi (<7-8%) e del colesterolo (<200 mg/die). L'introito di grassi monoinsaturi può rappresentare fino al 10-20% delle calorie totali purché l'apporto di grassi non superi il 35% dell'energia totale. È possibile assicurare un apporto adeguato di acidi grassi polinsaturi omega-3 attraverso il consumo di pesce (≥ 2 volte la settimana) e di verdure a foglie verdi (una porzione a pranzo e una a cena). In maniera complementare con il consumo di grassi e proteine, la quota di carboidrati può variare tra il 45 ed il 60% dell'energia totale giornaliera, preferendo alimenti ricchi in fibre e a basso indice glic-

Tabella 1 ♦ Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel paziente diabetico (5-6).

COMPONENTI DELLA DIETA	QUANTITÀ COMPLESSIVA CONSIGLIATA	QUANTITÀ CONSIGLIATA DEI SINGOLI COMPONENTI	CONSIGLI PRATICI
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti < 10% (I, A)	Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	> 40 g/die (o 20 g/1000 kcal/die), soprattutto solubili (I, A)		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	Saturi < 7-8% (I, A) MUFA 10-20% (III, B) PUFA < 10% (III, B) Evitare ac. grassi trans (VI, B) Colesterolo < 200 mg/die (III, B)	Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	< 6 g/die (I, A)		Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)

mico. L'apporto più appropriato nell'ambito di questo intervallo, per i soggetti con diabete tipo 1 e 2, dipende dalle loro caratteristiche metaboliche. Nei pazienti diabetici tipo 1, in particolare, è necessario assicurare una quota fissa e stabile di carboidrati ai pasti al fine di stabilire un dosaggio corretto dell'insulina ad azione rapida da somministrare prima del pasto. L'apporto di fibra alimentare raccomandata è di 20g/1000 kcal al dì o più, e circa la metà dovrebbe essere del tipo idrosolubile. Gli effetti benefici possono essere ottenuti anche con quantità lievemente più basse, che, per alcuni pazienti, sono anche più accettabili e sostenibili nel tempo. In tutti i pazienti va limitata la quota di saccarosio e di altri zuccheri aggiunti. L'apporto proteico nei pazienti con una normale funzione epatica e renale può variare dal 10 al 20% delle calorie totali (5-6) (Tabella 1).

ADESIONE DELLA POPOLAZIONE DIABETICA ALLE RACCOMANDAZIONI NUTRIZIONALI

Nonostante gli sforzi per diffondere e implementare le raccomandazioni nutrizionali, la loro applicazione nella pratica clinica è ancora largamente insufficiente, come documentato da due studi condotti su una popolazione italiana di pazienti con diabete tipo 2.

Lo studio MIND.IT (9), condotto in un gruppo di pazienti con diabete tipo 2 dislocati in sei centri italiani, ha mostrato che l'apporto calorico era superiore al fabbisogno energetico, considerando l'elevato indice di massa corporea della popolazione studiata. Per quanto riguarda la composizione della dieta, lo studio ha evidenziato due punti critici: un consumo elevato di grassi saturi e un basso introito di fibra alimentare.

Un altro studio più recente, il TOSCA.IT (10), condotto su una più ampia casistica italiana di pazienti con diabete tipo 2, ha confermato che l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali dei pazienti diabetici non era ottimale. Anche in questo caso, le raccomandazioni più disattese hanno riguardato il consumo di fibra alimentare e di grassi saturi. Infatti, solo il 6-7% dei pazienti riportava un consumo di almeno 15 g/1000 kcal di fibra alimentare. L'adesione risultava, inoltre, lievemente maggiore nel sud Italia rispetto al centro e al nord. Per quanto riguarda gli acidi grassi saturi, circa l'80% dei pazienti consumava una quantità superiore a quella raccomandata senza alcuna differenza tra le varie parti d'Italia. Interessante è anche notare che la quantità di zuccheri semplici assunti quotidianamente dai pazienti diabetici non mostrava importanti differenze tra le varie aree geografiche e il suo consumo era abbastanza conforme alle raccoman-

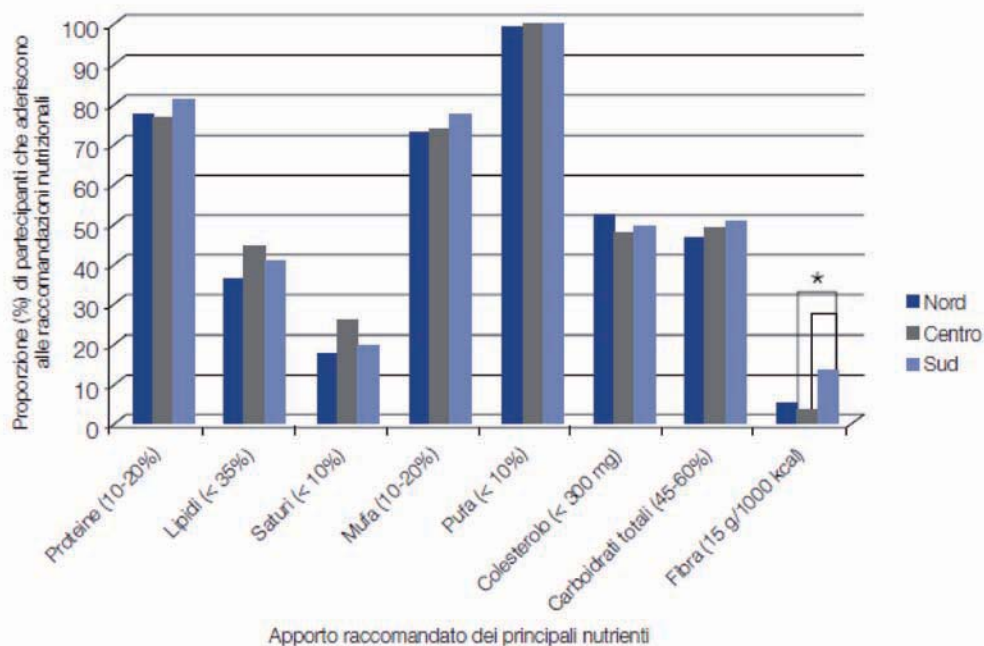
dazioni nutrizionali. Differenti, però, erano gli alimenti che contribuivano alla quantità di zuccheri semplici assunti; infatti, mentre al sud l'alimento che influiva maggiormente sulla quantità di zuccheri semplici era la frutta, al nord, invece, il maggiore contributo derivava dalle bevande zuccherate (Tabella 2).

Le ragioni di una adesione non adeguata alle raccomandazioni nutrizionali sono molteplici; certamente tra queste va considerato il fatto che le abitudini alimentari anche nei pazienti con diabete risentono molto delle tradizioni gastronomiche locali. Da questo punto di vista, l'Italia, caratterizzata da forti e radicate tradizioni gastronomiche con notevoli differenze regionali, rappresenta un modello interessante per studiare l'impatto dell'ambiente sull'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali nei pazienti con diabete.

I risultati di questi studi indicano che, nonostante gli sforzi compiuti in questi anni per diffondere e implementare le raccomandazioni nutrizionali nelle persone con diabete, non sono stati raggiunti apprezzabili progressi nella pratica clinica. Anzi, va sottolineato che l'apporto di grassi saturi è complessivamente aumentato (dal $10\pm 3\%$ dello studio MIND.IT al $12\pm 2\%$ dello studio TOSCA.IT), a dimostrazione che nella popolazione diabetica italiana c'è un trend verso un maggior consumo di grassi saturi in parallelo con quanto si osserva nella popolazione non diabetica (11-12).

La scarsa adesione alle raccomandazioni nutrizionali è stata osservata anche nei pazienti affetti da diabete tipo 1. L'EURODIAB IDDM Complications Study (13), condotto su 2868 pazienti con diabete tipo 1 di ambo i sessi, afferenti a 30 centri diabetologici di 16 paesi europei, mostrava che l'apporto medio giornaliero di grassi totali era il 38% dell'energia con un 14% di grassi saturi, mentre quello di carboidrati era del 43% dell'energia con un intake di fibra di 18 g; infine, l'apporto proteico era in media di $1,5\pm 0,5$ g/kg di peso corporeo. Nei centri italiani l'introito di grassi totali e saturi risultava più basso rispetto a quello degli altri centri europei ma, comunque, al di sopra dei limiti raccomandati. In questo studio l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali sia per i grassi totali che per i grassi saturi era raggiunta solo dal 14% dei pazienti, mentre per i carboidrati si limitava al 15%, confermando che la scarsa adesione alle raccomandazioni nutrizionali rappresenta una criticità anche per i pazienti diabetici tipo 1 e li espone ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Infatti, nella stessa popolazione è stato osservato che per ogni 5 g/die d'incremento di fibra della dieta si riduceva significativamente il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e la mortalità per tutte le cause. Tale riduzione era più forte per le fibre idrosolubili rispetto a quelle non solubili (14).

Tabella 2 ♦ Proporzioni di partecipanti con abitudini alimentari coerenti con le raccomandazioni nutrizionali (5-6) per i principali nutrienti nelle diverse aree geografiche.



Pertanto, la scarsa adesione alle raccomandazioni nutrizionali per il trattamento del diabete è un problema che investe sia i pazienti con diabete tipo 1 che quelli con diabete tipo 2 e non solo l'Italia, ma anche altri paesi europei ed è, almeno in parte, dovuta alla difficoltà delle persone a cambiare le abitudini di vita.

A fronte di una forte evidenza scientifica che supporta i benefici indotti da un'alimentazione sana sul compenso glicemico e sui fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti con diabete, di fatto solo una piccola percentuale di essi aderisce in modo ottimale alle raccomandazioni nutrizionali.

A questo riguardo una strategia di educazione alimentare, che tenga conto delle tradizioni gastronomiche, culturali e religiose e delle preferenze individuali dei pazienti, potrebbe avere maggiori probabilità di successo soprattutto nei riguardi di comportamenti alimentari particolarmente scorretti, quali l'eccessivo apporto di acidi grassi saturi ed il basso consumo di fibra.

CONSULENZA NUTRIZIONALE NELL'ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA AL PAZIENTE CON DIABETE IN ITALIA

L'assistenza al paziente diabetico rappresenta un modello paradigmatico di assistenza alla cronicità ed uno dei problemi principali di organizzazione dei sistemi di tutela della salute, in virtù del suo elevato impatto sanitario, sociale ed economico, che impone la ricerca di percorsi organizzativi in grado di minimizzare il più possibile l'incidenza degli eventi acuti e delle complicanze invalidanti.

I modelli organizzativi di assistenza definiti dalle linee guida nazionali ed internazionali per raggiungere con sicurezza gli *outcome* di controllo delle malattie croniche – *Chronic Care Model*, *Disease Management*, *Care Management Programs* e *Population Health Management* – possono essere compendati nel concetto di *gestione integrata della malattia* (15).

Il *Chronic Care Model* è un modello di assistenza dei pazienti affetti da malattie croniche, sviluppato dal professor Wagner e dai suoi colleghi del McColl Institute for Healthcare Innovation, in California (16). Tale modello propone una serie di cambiamenti a livello dei sistemi sanitari utili a favorire il miglioramento della condizione dei malati cronici e suggerisce un approccio “proattivo” tra il personale sanitario e i pazienti stessi, con questi ultimi che diventano parte integrante del processo assistenziale.

Per *Disease Management* e *Care Management Programs* si intendono invece metodologie basate su un approccio integrato alla malattia, teso al miglioramento dei risultati clinici e della qualità dei servizi offerti all'utente, anche nell'ottica di una razionalizzazione delle spese. Tali metodologie si basano sull'analisi di dati clinici ed economici e quindi, sulla creazione di un modello dell'intero iter diagnostico-terapeutico legato alla patologia considerata, finalizzato all'individuazione di interventi atti a migliorare i servizi offerti all'utente, nonché ad ottimizzare i costi complessivi (17).

Per *Population Health Management* si intende invece l'aggregazione delle informazioni sanitarie dei pazienti provenienti da più risorse tecnologiche, l'analisi di tali dati in un unico record del paziente e le azioni attraverso le quali gli operatori possono migliorare sia i risultati clinici che finanziari (16).

Anche gli “Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014” (6) riprendono questi modelli organizzativi, applicandoli alla gestione della malattia diabetica ed indicando che “il raggiungimento degli obiettivi di cura della malattia diabetica richiede la partecipazione attiva, con il consenso informato, del paziente all'offerta di programmi di diagnosi e cura, realizzati sulla base di attività di dimostrata efficacia nell'ambito di percorsi assistenziali, in una rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale organizzata, e con l'adesione congiunta e responsabile del team diabetologico, del medico di medicina generale e più in generale della medicina territoriale”. Fondamentale, dunque, risulta la partecipazione attiva del paziente al percorso di cura, laddove, come già riportato, il monitoraggio del paziente e l'adesione al programma nutrizionale rappresentano indubbi fattori prognostici positivi, non solo in termini di controllo delle complicanze, ma anche e soprattutto di riduzione delle alterazioni metaboliche associate.

Gli “Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014” prevedono, infatti, che le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete debbano ricevere, preferibilmente da un dietologo o da un dietista, esperti nella terapia nutrizionale del diabete ed inseriti nel team diabetologico, una terapia medico-nutrizionale individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici, prima possibile e per tutto il corso del follow-up.

La consulenza nutrizionale deve focalizzarsi sui seguenti obiettivi:

1. La definizione di un programma nutrizionale e di attività fisica personalizzati;
2. La collaborazione con l'intero team diabetologico per favorire la modificazione dello stile di vita del paziente;
3. Il monitoraggio dell'adesione del paziente al piano nutrizionale e la valutazione dei risultati;
4. L'educazione del paziente all'utilizzo di liste di scambio, all'identificazione delle porzioni, al calcolo del contenuto in carboidrati del pasto, all'utilizzazione del rapporto insulina/carboidrati, al corretto uso degli algoritmi per la terapia insulinica.

Gli interventi di educazione alimentare e comportamentale di gruppo rappresentano, inoltre, un supporto imprescindibile all'intervento nutrizionale individualizzato.

Tali attività, come l'inserimento nell'attività clinica routinaria di modelli educativo-terapeutici di gruppo, si sono dimostrate efficaci nella gestione della malattia diabetica a medio termine (1, 2, 4).

In considerazione dei consistenti costi sanitari – il costo medio per paziente è di circa 2.600-3.100 euro l'anno, più del doppio rispetto a persone di pari età e sesso ma senza diabete, pari a circa 8,4 miliardi di euro anno (18) – è importante sottolineare come una appropriata assistenza nutrizionale al paziente diabetico sia anche costo-efficace. Il lavoro “Cost-benefit analysis of dietary treatment”, condotto su una popolazione olandese di persone obese e diabetiche, ha dimostrato, infatti, che per ogni euro di spesa per consulenza nutrizionale la società ha in restituzione fra i 14 e i 63 € in termini di miglioramento della salute, in termini di risparmi netti sul totale delle spese sanitarie e in termini di guadagni di produttività, e che in 5 anni i benefici sociali complessivi sono stati calcolati fra 0,4 e 1,9 miliardi di Euro. In termini di standard assistenziali, il documento appena citato indica come appropriato, per garantire un'assistenza minima del paziente, un minimo di 10 CU (Counseling Unit)/anno, dove ogni CU ha una durata minima di 30 minuti per il trattamento del diabete (19).

CRITICITÀ DEL PERCORSO ASSISTENZIALE DEL DIABETE IN ITALIA

L'Italia dispone di un sistema di assistenza del paziente diabetico, implementato a seguito dell'entrata in vigore della legge 16 marzo 1987, n. 115, che ha definito il diabete una patologia “di alto interesse sociale”. Tale norma è una legge quadro, e come tale stabilisce alcuni principi generali (prevenzione e diagnosi precoce; miglioramento della cura attraverso una rete di assistenza specializzata; prevenzione delle complicanze; inserimento dei diabetici nella scuola, nel lavoro, nello sport; miglioramento dell'educazione sanitaria e della conoscenza tra la popolazione; aggiornamento del personale sanitario; individuazione della popolazione a rischio; distribuzione gratuita dei fondamentali presidi diagnostici e terapeutici; istituzione della tessera personale del diabetico), demandandone alle Regioni ed alle Province autonome la concreta attuazione attraverso i Piani sanitari regionali.

Il primo livello di assistenza è affidato alle cure primarie rappresentate dai Medici di Medicina Generale (MMG) convenzionati con il SSN. Il secondo livello di assistenza è rappresentato dai Centri di Diabetologia, ad elevata specializzazione ed attrezzati per assistere le maggiori complessità, situati per lo più all'interno degli Ospedali o delle Università, ma presenti anche in contesti territoriali, con dotazione variabile di risorse tra le diverse regioni italiane.

L'analisi della situazione attuale dimostra che, per quanto buona sia la percentuale di soggetti che raggiungono un adeguato controllo metabolico e che ricevono gli opportuni controlli periodici, esistono margini di ulteriore e sostanziale miglioramento sia a livello di assistenza primaria che di Centri di diabetologia (15).

L'aspetto di maggiore criticità è rappresentato proprio dall'estrema disomogeneità all'interno delle varie realtà regionali. Ogni regione e realtà aziendale ha infatti creato percorsi di cura propri, organizzati sulle proprie risorse economiche e umane; anche sul fronte delle prestazioni erogate esiste una grossa disomogeneità: ad esempio, la “terapia educativa collettiva”, la “terapia educativa individuale”, la “terapia dietetica” e “valutazione dietetica”, non sono previste da tutti i nomenclatori tariffari regionali; laddove siano previste, solo in Regione Toscana sono esenti dal pagamento ticket da parte dei pazienti con esenzione per diabete, con il risultato di innegabili limitazioni della possibilità di accesso alle cure e, di conseguenza, disuguaglianze di salute.

Numerose sono poi le criticità in termini di personale dedicato all'assistenza nutrizionale. Per citare solo alcuni esempi, in Friuli-Venezia Giulia, le 29 strutture diabetologiche dedicate all'assistenza di oltre 83.000 persone con diabete,

dispongono di sole 5 unità di personale dietista full time ed una part-time (ovvero un dietista per circa 16.500 pazienti). Pertanto, ogni dietista può dedicare non più di un quarto d'ora all'anno a ciascun paziente. In Lombardia, su una popolazione di quasi dieci milioni di abitanti, nel 2015 erano presenti 155 centri diabetologici per una popolazione diabetica di circa 550.000 persone. In questa situazione il numero di dietisti dedicato è particolarmente esiguo: 6 con contratti full time e 21 contratti part time, ovvero un solo dietista per circa 20.370 pazienti; per cui ciascun paziente può usufruire teoricamente di una consulenza nutrizionale di circa 5 minuti/anno. A questo si aggiunge la completa assenza di dietisti in alcune province lombarde.

La Regione Sicilia, con il decreto 9 agosto 2013 sull'Organizzazione dell'assistenza alle persone con diabete mellito in età pediatrica, ha stabilito che i Centri di Riferimento Regionali devono essere dotati almeno del seguente personale dedicato alle persone con diabete: medico pediatra diabetologo, infermiere professionale e dietista. Non si può dire la stessa cosa per i centri siciliani di secondo livello e per l'assistenza di base dove il dietista è assente, a dimostrazione del fatto che l'assenza di indicazioni di risorse umane dedicate ad uno specifico percorso, si traduce poi nella inottemperanza a realizzare quanto vorrebbero i documenti di indirizzo nazionali e/o regionali.

Il già citato studio MIND-IT (9) e l'indagine conoscitiva condotta nel 2004 dal GISED (20) sull'educazione terapeutica riconoscono che l'operatore sanitario ha difficoltà nell'operare per scarsità di tempo da dedicare all'attività educativa, che tale attività spesso viene svolta in maniera non strutturata, che poco più della metà dei centri che fanno educazione terapeutica attua interventi di gruppo che sappiamo nell'adulto essere i più premianti, che non sempre si dispone di spazi e orari dedicati, che c'è una carente formazione degli operatori sanitari e quindi una scarsa conoscenza di tecniche metodologicamente adeguate e che spesso non viene eseguita la valutazione e la registrazione dell'attività educativa; non ci sono, quindi, percorsi di audit.

In conclusione, molto è stato fatto ma molto rimane ancora da fare. La realtà italiana è particolarmente variegata sia perché sussistono differenze in termini di offerta sanitaria molto diversificate fra regione e regione, sia perché all'interno della stessa regione e delle stesse aziende sanitarie coesistono realtà particolarmente virtuose e realtà dove l'assistenza nutrizionale è del tutto assente. Quando anche i documenti regionali o aziendali stabiliscano che bisogna offrire "pacchetti" di prestazioni, in modo tale che il paziente abbia accesso al processo di assistenza nutrizionale con un unico accesso alla struttura sanitaria, questo è possibile solo se tutte le strutture possiedono personale in grado di garantire la più adeguata assistenza nutrizionale.

Una reale e globale presa in carico del paziente con diabete ed il miglioramento della salute sono obiettivi raggiungibili: purtroppo, l'implementazione di un modello efficace di assistenza nutrizionale è ancora lungi dall'essere ottimale. Alla sfida posta da questa malattia occorre quindi dare una risposta forte, che veda impegnati non solo i professionisti sanitari, ma che coinvolga in prima linea le istituzioni e la società per definire una riorganizzazione ed un'innovazione dell'assistenza sociosanitaria, orientando così la programmazione sanitaria verso il riequilibrio dei Livelli Essenziali di Assistenza nazionali e regionali in termini di attività e risorse, con l'obiettivo di garantire, su tutto il territorio nazionale, i bisogni e soprattutto di azzerare le disuguaglianze di salute (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110: 1852-1889.
2. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006; 49: 912-920.
3. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-942.
4. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566-1575.
5. ADI-AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014 - La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. A cura del Gruppo di studio ADI-AMD-SID Nutrizione e diabete.
6. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014, AMD-SID.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35 suppl 1: S11-63.

8. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG). Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 373-394.
9. Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, Costagliola L, De Feo P, Miccoli R, Patti L, Trovati M, Vaccaro O, Zavaroni I; Mind.it Study Group. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(5): 660-664.
10. Vitale M, Masulli M, Rivellese AA, Babini AC, Boemi M, Bonora E, et al. Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study. *Eur J Nutr* 2015 Aug 25 [Epub ahead of print].
11. Sofi F, Innocenti G, Dini C, Masi L, Battistini NC, Brandi ML, et al. Low adherence of a clinically healthy Italian population to nutritional recommendations for primary prevention of chronic diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 436-444.
12. Centritto F, Iacoviello L, di Giuseppe R, De Curtis A, Costanzo S, Zito F, et al.; Moli-sani Investigators. Dietary patterns, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 697-706.
13. Toeller M, Klischan A, Heitkamp G, Schumacher W, Milne R, Buyken A, Karamanos B, Gries FA. Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 30 centres in Europe. *EUR ODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetologia* 1996; 39(8): 929-939.
14. Schoenaker DAJM, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS, the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2012; 55: 2132-2141.
15. Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica - Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, 2012.
16. Wagner EH. *Chronic Disease Management: What Will It Take To Improve Care for Chronic Illness? Effective Clinical Practice*, Aug/Sept 1998, Vol 1.
17. Valentini U, Cimino A, Girelli A, *Manuale del disease management applicato alla diabetologia*. Associazione Medici Diabetologi, 1999.
18. *Manifesto delle Criticità in Nutrizione Clinica e Preventiva. Le prime dieci sfide italiane (2015-2018). Recenti progressi in medicina*, 2015. Supplemento al volume 106, n. 6 (10).
19. SEO. *Cost-benefit analysis of dietary treatment*, 2013. SEO Report No. 2012-76A ISBN 978-90-6733-668-0.
20. *L'educazione terapeutica della persona con diabete: dall'analisi di esperienze ed evidenze un nuovo stimolo al cambiamento*, Pacini Editore, 2004.
21. *Italian Barometer Diabetes Report. L'impatto del diabete in Europa e in Italia*, 2013.

Il problema obesità nel diabete

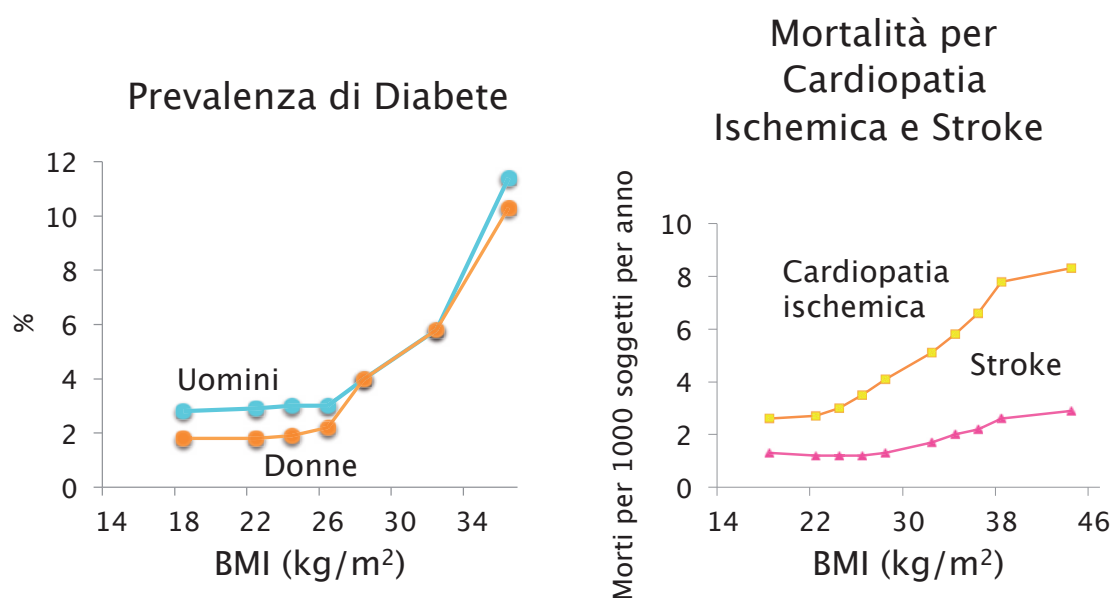
Francesco Giorgino

Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

OBESITÀ E DIABETE

L'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale sia perché la sua prevalenza è in costante e preoccupante aumento, non solo nei Paesi occidentali ma anche in quelli a basso-medio reddito, sia perché è un importante fattore di rischio per varie malattie croniche, quali il diabete mellito di tipo 2 e le malattie cardiovascolari. L'obesità rappresenta una patologia cronica ad eziologia multifattoriale caratterizzata da una eccessiva espansione del tessuto adiposo (Figura 1). Un approccio indiretto ampiamente validato per la valutazione del grasso corporeo è rappresentato dall'indice di massa corporea o Body Mass Index (BMI), che si ottiene dividendo il peso corporeo espresso in kilogrammi per il quadrato dell'altezza espressa in metri (kg/m^2). L'Organizzazione Mondiale della

Figura 1 ♦ Rapporto tra BMI e diabete e BMI e mortalità per malattie cardio- e cerebro-vascolari. Analisi di 57 studi prospettici su 900.000 soggetti adulti. *Prospective Studies Collaboration, The Lancet, 2009.*



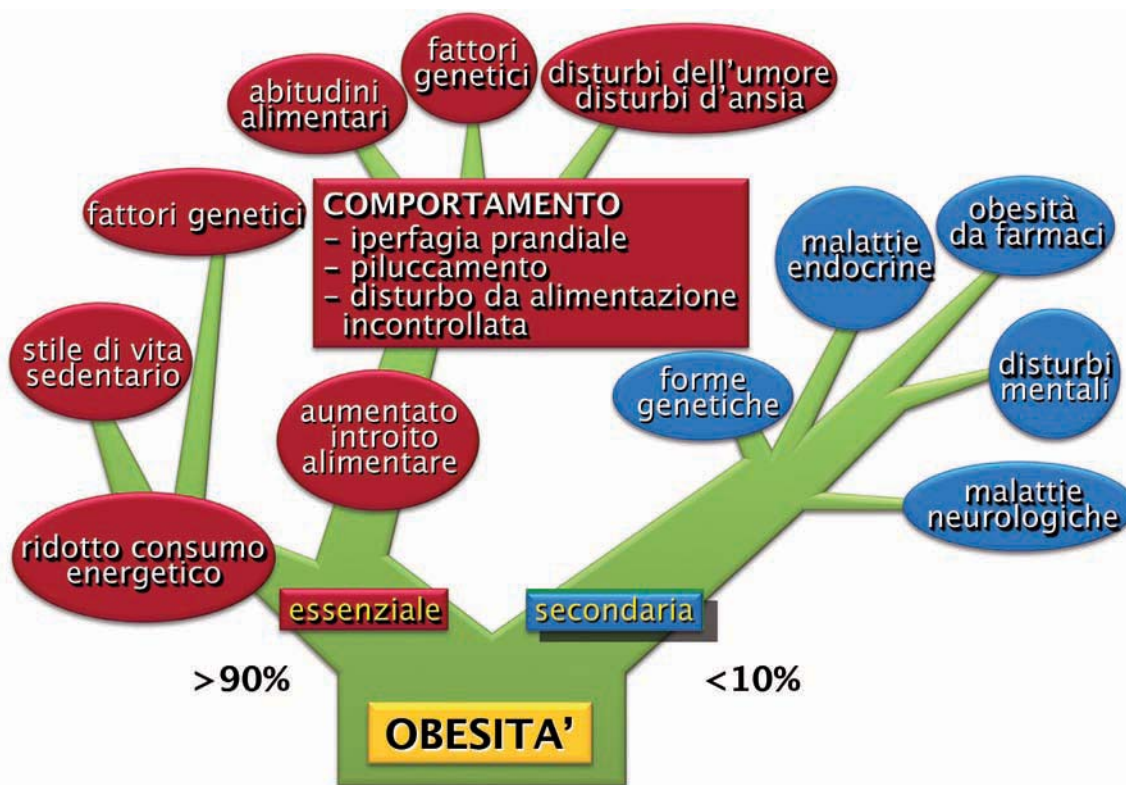
Sanità (OMS) ha individuato i valori soglia di BMI per definire le diverse classi di obesità per quanto riguarda i soggetti adulti. Si può parlare di:

- *normopeso*, per BMI compreso tra 18,5 e 24,9;
- *sovrappeso*, per BMI compresi tra 25 e 29,9;
- *obesità di classe I*: tra 30 e 34,9;
- *obesità di classe II*: tra 35 e 39,9;
- *obesità di classe III*: BMI maggiore o uguale a 40.

Nell'ambito della pratica clinica, pertanto, il BMI rappresenta un buon indicatore per identificare i soggetti in sovrappeso o obesi e per valutare le variazioni ponderali nel tempo.

Diversi studi prospettici confermano una stretta associazione tra l'incremento del tessuto adiposo corporeo e da un lato il diabete di tipo 2 dall'altro la morbilità e mortalità per malattie cardio- e cerebro-vascolari (Figura 2). Nello studio Nurses Cohort Study, è stato documentato che il BMI rappresenta un fattore prognostico fondamentale del rischio di insorgenza di diabete, indipendentemente dall'età (1). In particolare, si è osservato come rispetto ai soggetti con un BMI inferiore a 21 kg/m², il rischio di insorgenza di diabete incrementava di 5 volte per coloro che avevano un BMI pari a 25 kg/m², di circa 28 volte per quelli con un BMI pari a 30 kg/m², e di circa 93 volte per i soggetti con un BMI maggiore o uguale a 35 kg/m². Oltre 55 milioni di persone in Europa soffrono di diabete. Solo in Italia negli ultimi trenta anni si è passati dal 3% al 6,5% di persone con diabete di tipo 2 e nei prossimi venti anni si potrebbe superare il 10%, configurando il quadro di una vera e propria epidemia. Come è noto, nel diabete di tipo 2, 10-20 volte più frequente del diabete di tipo 1, l'insulina viene ancora prodotta ma in quantità insufficiente a tenere sotto controllo la glicemia, e questo perché le cellule beta del pancreas deputate a tale compito sono mal funzionanti e anche ridotte di numero. A questo si aggiunge inoltre una ridotta efficacia dell'insulina stessa per una condizione detta di "insulino-resistenza". Il notevole aumento della diffusione del diabete di tipo 2 negli ultimi anni è in primo luogo sostenuto dall'aumento del sovrappeso e dell'o-

Figura 2 ♦ Eziopatogenesi dell'obesità.



besità nella popolazione, che sono in grado di aumentare la insulino-resistenza e anche di peggiorare la performance secretoria delle cellule beta-pancreatiche. Recentemente, è stato anche descritto un ruolo del sovrappeso e dell'obesità anche nel favorire l'insorgenza del diabete di tipo 1, in particolare in soggetti in età evolutiva.

Certamente la definizione di obesità basata sul BMI non tiene in conto in maniera accurata della quantità di grasso corporeo, delle sedi di accumulo, della proporzione tra massa grassa e massa magra, del sesso e delle differenze etniche. A tal proposito la misurazione della circonferenza addominale rappresenta un importante indice antropometrico di accumulo di grasso a livello viscerale e un fattore predittivo indipendente di rischio per l'insorgenza di insulino-resistenza e diabete di tipo 2. Infatti, secondo quanto riportato dal National Heart, Lung e Blood Institute (NHLBI), soggetti che presentano una circonferenza addominale superiore a 102 cm, per quanto riguarda il sesso maschile, e superiore a 88 cm per il sesso femminile, mostrano un rischio di insorgenza di patologie cardio-metaboliche molto elevato. Per esempio, lo studio Dallas Heart Study (2) ha dimostrato che nei soggetti obesi il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 è associato alla quantità di accumulo di grasso viscerale ed epatico e non alla quantità di grasso sottocutaneo. A tal proposito molti studi clinici hanno dimostrato che il tessuto adiposo sottocutaneo è caratterizzato da una limitata di capacità di espansione lipogenetica (accumulo di lipidi intracellulari) e adipogenetica, ovvero ridotta capacità di reclutare nuove cellule adipose (3-5). La capacità di reclutare nuove cellule adipose rappresenta un meccanismo in grado di prevenire la eccessiva espansione volumetrica delle cellule adipose (ipertrofia) e la conseguente infiammazione e disfunzione del tessuto adiposo (3-4). Così, nei soggetti con maggiore intake calorico e ridotto dispendio energetico, l'incapacità del tessuto adiposo sottocutaneo di accumulare lipidi attraverso il reclutamento di nuove e piccole cellule adipose (adipogenesi) promuove l'accumulo di lipidi in sedi ectopiche favorendo l'espansione del tessuto adiposo viscerale e l'accumulo di lipidi intraepatico (3). Studi recenti hanno dimostrato che soggetti non obesi con uno o più parenti di primo grado affetti da diabete di tipo 2 hanno un tessuto adiposo sottocutaneo costituito da adipociti ipertrofici e disfunzionali, a indicare un'alterata capacità del tessuto di reclutare nuove cellule adipose, e questo si associa a ridotta sensibilità insulinica e aumento del rischio di sviluppare malattie cardio-metaboliche (3, 7). Numerosi studi illustrano hanno anche documentato il ruolo dannoso degli acidi grassi saturi e delle citochine pro-infiammatorie rilasciati dal tessuto adiposo disfunzionale sulla sensibilità insulinica, sulla secrezione di insulina, sulla sopravvivenza delle cellule beta-pancreatiche, sulla funzione endoteliale e sulla sopravvivenza delle cellule cardiache.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E SOCIO-SANITARI

La prevalenza dell'obesità è in aumento non solo nei paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo al punto da considerare l'obesità come vera e propria "epidemia globale" (7). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (2014), circa 2 miliardi di adulti sono in sovrappeso e, di questi, più di 600 milioni risultano affetti da obesità (BMI >30 kg/m²). Inoltre, secondo le tendenze attuali, è stato stimato che nel 2025 circa 2,7 miliardi di adulti potrebbero essere in sovrappeso, più di 1 miliardo obesi e circa 177 milioni affetti da obesità severa. Inoltre, in Europa si osserva come la prevalenza dell'obesità sia più elevata tra i soggetti di sesso femminile (10-30%) rispetto ai soggetti di sesso maschile (10-25%) (8). Analogamente, in Italia nel 2012 più di un terzo della popolazione adulta è risultata in sovrappeso (35,6%), mentre una persona su dieci, obesa (10,4%) secondo quanto riportato dal rapporto "Osservasalute 2013" che fa riferimento ai risultati dell'Indagine Multiscopo dell'Istat. In particolare, si registra come nelle Regioni meridionali vi sia una più alta prevalenza di persone obese (Puglia 12,9% e Molise 13,5%) e in sovrappeso (Basilicata 39,9% e Campania 41,1%) rispetto a quelle settentrionali (obese: Liguria 6,9% e PA di Bolzano 7,5%; sovrappeso: Liguria 32,3% e PA di Bolzano 32,5%). Come suggerito da alcuni studi, i motivi di questo divario sono probabilmente da ricercare nelle diverse abitudini socio-culturali e nelle differenti condizioni economiche che risultano più sfavorevoli nell'Italia Meridionale (9).

Per quanto riguarda le conseguenze cliniche dell'obesità, questa patologia emerge come una delle maggiori cause di aumentata morbilità, disabilità e mortalità. In particolare, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha previsto, per la prima volta, una notevole riduzione dell'aspettativa di vita a causa delle complicanze legate all'obesità per il 2020 (10). Le più frequenti anomalie cardio-metaboliche che si associano all'obesità, in particolare di tipo viscerale, sono rappresentate da insulino-resistenza e ridotta tolleranza al glucosio, dislipidemia, ipertensione e stato pro-trombotico generalizzato. Queste alterazioni, inoltre, costituiscono degli importanti fattori di rischio per l'insorgenza di patologia

cardiovascolare, diabete mellito di tipo 2 e steatoepatite. Altre comorbidità possono essere rappresentate da osteoartrite, apnee ostruttive del sonno, patologie psichiatriche (depressione) e alcune neoplasie (cancro della mammella, dell'utero, del colon-retto, epatocarcinoma). Pertanto, si può osservare una notevole compromissione della qualità della vita.

Inoltre, è opportuno far riferimento anche all'impatto dell'obesità sul sistema socio-sanitario. I costi diretti includono servizi di prevenzione, di diagnosi e di trattamento relativi alle comorbidità. È stato osservato come le nazioni europee spendano il 2-8% del loro budget di assistenza sanitaria per l'obesità, pari mediamente allo 0,6% del prodotto interno lordo (PIL) (11). Negli Stati Uniti, le stime basate su dati del 2008 indicano che le spese dovute all'obesità/sovrappeso ammontano a \$ 147.000.000.000 sul totale delle spese mediche (12). Inoltre, vi sono anche costi indiretti e diretti per la società, spesso trascurati e sostanzialmente più elevati, rappresentati da diminuzione della produttività, attività limitata e disabilità, assenteismo, morte prematura e cambiamenti infrastrutturali necessari per favorire la mobilità dei soggetti obesi.

REQUISITI CLINICO-ORGANIZZATIVI DEI CENTRI DI ELEVATA SPECIALIZZAZIONE PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ

Team Multidisciplinare

Per il corretto inquadramento e per la gestione delle diverse e complesse problematiche legate all'obesità, anche di quella che accompagna il diabete di tipo 2, è necessaria un'esperienza specifica. L'acquisizione di tale bagaglio di esperienza è in genere favorita da situazioni contingenti che più spesso vedono coinvolto il medico specialista in endocrinologia-diabetologia, seppure altre figure specialistiche possano raggiungere le medesime competenze attraverso percorsi di formazione differenti. È comunque necessaria la figura di un "medico esperto nella gestione dell'obesità", che abbia acquisito e sedimentato le nozioni di base di altri specialisti/figure professionali e operi come cardine di un percorso integrato di gestione del paziente obeso, evitando la continua delega di decisioni terapeutiche, consigli e prescrizioni che contribuiscono a ridurre la compliance del paziente (13). Inoltre, un centro di elevata specializzazione per il trattamento dell'obesità si deve avvalere di un team multidisciplinare costituito da personale in pianta organica che garantisca la continuità delle attività e possieda competenze professionali specifiche e capacità di lavoro interdisciplinare.

Il medico esperto nella gestione dell'obesità ha il compito di classificare l'obesità ed escludere le principali cause di obesità secondaria (endocrinopatie, obesità sindromiche, obesità monogeniche, etc.) che, seppur rare, devono essere tempestivamente riconosciute e adeguatamente trattate; effettuare l'inquadramento clinico-metabolico del paziente obeso ed una prima stratificazione del rischio in base alla presenza, documentata o presunta, delle possibili complicanze: l'ipertensione arteriosa, le alterazioni del metabolismo glucidico incluso il diabete mellito, le dislipidemie, l'epatopatia steatosica, la colelitiasi, l'iperuricemia, la malattia da reflusso gastro-esofageo, i disturbi respiratori e del sonno, la malattia osteo-articolare, le alterazioni della funzione gonadica e della fertilità, le patologie neoplastiche; identificare gli obiettivi di calo ponderale (ad esempio: -10% dopo 6 mesi di trattamento, -10 percentili di BMI nel caso del bambino obeso); definire il conseguente percorso diagnostico-terapeutico (ambulatoriale, in regime di ricovero o residenziale-riabilitativo) e iniziare a trattare le complicanze dell'eccesso ponderale, impostando direttamente le terapie del caso (ipotensiva, anti-iperglicemica, ipolipemizzante, ecc..) e/o richiedendo esami-consulenze di secondo livello per meglio inquadrare le diverse comorbidità (individuazione di eventuali forme di ipertensione secondaria, screening delle complicanze di diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemie, ecc...). Parimenti importante è saper analizzare criticamente la terapia in atto al fine di individuare eventuali farmaci con effetti sfavorevoli sul bilancio energetico (corticosteroidi, psicofarmaci, ecc...), sostituendoli ove possibile o riducendone la dose; individuare il setting sociale/familiare del paziente, i disturbi della sfera affettiva, l'atteggiamento alimentare, e le abitudini di vita al fine di fornire indicazioni dietetico-comportamentali mirate. La visita con il medico, come primo evento all'ingresso del paziente nel centro, deve prevedere una precisa strategia motivazionale "ad personam", le raccomandazioni dietetiche di base e consigli mirati alla personalizzazione dell'attività fisica quotidiana, ponendo il paziente nella condizione di partecipare attivamente e in modo consapevole alle scelte terapeutiche (empowerment); decidere se e quando iniziare una terapia farmacologica specifica per l'eccesso di peso, conoscere le indicazioni alla chirurgia bariatrica al fine di proporla alle giuste categorie

di pazienti obesi, saper gestire il follow-up per tutte le tipologie di intervento terapeutico; considerare programmi d'intervento terapeutico-riabilitativo per l'età pediatrica che prevedano il coinvolgimento della famiglia e più in generale dei caregiver.

L'esperto in nutrizione deve avere prolungata e comprovata esperienza nel trattamento dei pazienti obesi, con o senza disturbi del comportamento alimentare. Deve possedere esperienza nel trattamento individuale e di gruppo, conoscere le nozioni mediche basilari relative all'eziologia dell'obesità e delle malattie associate ed essere consapevole delle differenti opzioni terapeutiche. Deve saper personalizzare i consigli dietetici, calibrandoli alle caratteristiche/abitudini alimentari del paziente obeso, adattando lo schema dietetico conformemente alla valutazione del medico (dieta ipoglicidica, ipolipidica e/o a basso apporto di sale). Tramite l'analisi di strumenti compilativi, quali il diario alimentare, fornisce importanti informazioni al team multidisciplinare sulle abitudini alimentari del paziente, contribuendo alle decisioni relative all'uso di farmaci anti-obesità ed alla scelta dell'intervento di chirurgia bariatrica più opportuno. Deve inoltre avere conoscenze specifiche per assistere i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica nel post-operatorio, attraverso le varie fasi di rieducazione alimentare.

Psichiatra e psicologo collaborano nella gestione del paziente obeso con funzioni complementari e sinergiche. Possono entrambi essere parte integrante del team o configurarsi come consulenti esterni con specifiche competenze nel campo dell'obesità. Lo psichiatra deve avere approfondita conoscenza delle forme di obesità secondaria a malattie psichiatriche e valida esperienza nella diagnosi e trattamento dei disturbi del comportamento alimentare. Deve collaborare alla definizione del percorso medico/chirurgico. Deve saper gestire sapientemente gli psicofarmaci, cercando di evitare quelli con potenziali effetti dannosi sul bilancio energetico. Deve saper individuare i tratti psicopatologici che controindichino il ricorso alla chirurgia bariatrica o orientino verso un trattamento chirurgico di tipo misto piuttosto che verso una tipologia puramente restrittiva. Lo psicologo deve essere esperto nella somministrazione di test psicometrici e deve saper interagire con il paziente mediante colloqui motivazionali individuali o di gruppo, al fine di aumentare l'aderenza alle tecniche di modificazione dello stile di vita. Deve aver acquisito esperienza anche nel follow-up dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, quando a radicali cambiamenti dell'aspetto corporeo spesso corrispondono altrettanto importanti cambiamenti dell'assetto psicologico. Il centro deve essere in grado di attuare cicli di terapia cognitivo-comportamentale.

Il centro rivolto prevalentemente alla gestione del paziente obeso adulto deve prevedere la presenza di chirurghi di comprovata esperienza nel campo della chirurgia bariatrica, con un'attività continuativa non inferiore agli 80 interventi/anno, che siano in grado eseguire le principali tipologie di intervento, gestire eventuali complicanze peri-operatorie e post-operatorie, seguire il paziente in un follow-up a lungo termine (14). Il chirurgo bariatrico contribuisce con gli altri membri del team a porre indicazione alla terapia chirurgica e alla scelta del tipo di intervento. Il team deve essere dotato di un endoscopista con comprovata esperienza nella gestione del paziente obeso.

Il centro di cura dell'obesità in età evolutiva che segua anche pazienti in età tardo-adolescenziale deve prevedere la possibilità di rapido accesso ad un team di chirurgia bariatrica con le caratteristiche sopradette, tenuto conto delle più recenti indicazioni alla possibile scelta di tale opzione terapeutica in pazienti di questa fascia d'età con obesità di alto grado già gravata da comorbidità soprattutto di tipo metabolico.

IL PERCORSO TERAPEUTICO-RIABILITATIVO DEL PAZIENTE OBESO

Affinché il trattamento dell'obesità risulti efficace, sia in termini di risultati che di mantenimento degli stessi, è necessario affiancare all'intervento medico inteso in senso stretto un intervento educativo che consenta al soggetto di comprendere le cause del problema e di mettere in atto nella vita di tutti i giorni i comportamenti idonei a raggiungere gli obiettivi prefissati (Tabella 1). Il mantenimento di un sufficiente livello di esercizio fisico viene considerato il momento primario della rieducazione, da affiancare alla riabilitazione nutrizionale e comportamentale. Il centro deve offrire la possibilità di accesso ad una struttura di rieducazione-riabilitazione del paziente obeso (qualora non presente strutturalmente nel centro medesimo), dove sia possibile mettere in pratica e rafforzare le indicazioni dietetico-comportamentali discusse e prescritte in ambiente ospedaliero. L'accesso al percorso di riabilitazione intensiva residenziale o semiresidenziale deve poter avvenire anche in assenza di un episodio acuto, in base agli indici di disabilità e di appropriatezza

Tabella 1 ♦ Programma terapeutico-riabilitativo nell'obesità.

Team approach multidimensionale

Medici specializzati (endocrinologi, internisti, nutrizionisti clinici, psichiatri, fisiatristi, pneumologi e chirurghi quando indicato), psicologi, dietisti, fisioterapisti, educatori ed infermieri.

Percorso terapeutico-riabilitativo

Intervento nutrizionale, programma di rieducazione funzionale e ricondizionamento fisico, educazione terapeutica, motivazione al cambiamento.

In casi selezionati: terapia farmacologica e/o chirurgica nell'ambito di un programma multidimensionale integrato.

clinica per il trattamento riabilitativo. Gli interventi devono essere inseriti in una logica multidimensionale-interdisciplinare. Il programma rieducativo-riabilitativo deve prevedere:

- intervento nutrizionale finalizzato a ottenere un adeguato calo ponderale e a ricostruire durevolmente le corrette abitudini alimentari.
- programma riabilitativo motorio/funzionale finalizzato a riattivare le strutture muscolari, a recuperare la mobilità articolare, a migliorare la performance cardio-circolatoria e respiratoria, a aumentare il dispendio energetico e ad aumentare il rapporto massa magra/massa grassa.
- educazione terapeutica e interventi psicoterapeutici diretti a riconoscere i reali fabbisogni dei pazienti, correggere le convinzioni errate sullo stile di vita, migliorare le competenze, allenare alla gestione e all'autocontrollo, migliorare il rapporto con il corpo e l'immagine corporea, favorire la compliance terapeutica.
- nursing riabilitativo volto a migliorare le risposte a malattie croniche, potenziare i supporti ed i compensi ambientali e sociali, stimolare le capacità funzionali e relazionali.

REQUISITI STRUTTURALI E STRUMENTALI

I centri ospedalieri di alta specializzazione devono disporre di ampi locali facilmente accessibili anche ai disabili.

- Area di attesa:

L'area di sosta dei pazienti in attesa delle prestazioni deve essere proporzionata all'afflusso, ben areata/condizionata e dotata di servizi igienici.

- Ambulatori:

Gli Ambulatori devono essere allocati vicini tra loro, nello stesso stabile ed idealmente sullo stesso piano al fine di facilitare gli spostamenti dei pazienti obesi e di garantire un'adeguata interazione tra le diverse figure del team multidisciplinare. Il collegamento telefonico tra i vari ambulatori ha lo scopo di permettere un'agevole comunicazione tra le figure preposte all'accoglienza /gestione del paziente obeso.

- Day-Hospital/Ambulatorio complesso:

Si tratta di una struttura rivolta ai pazienti obesi in grado di muoversi autonomamente ed agevolmente, che debbano eseguire un percorso preordinato finalizzato alla valutazione di specifiche problematiche. Consiste di spazi dedicati, gestiti da personale sanitario con competenze specifiche, e deve essere comprensivo di un ambulatorio per la visita medica e di una stanza attigua dotata di poltrone per prelievi, materiale sanitario e suppellettili idonee alla gestione del paziente obeso.

- Reparto:

Il ricovero ordinario è destinato ai pazienti obesi con difficoltà alla deambulazione/movimento che richiedano un approfondimento diagnostico, un periodo di osservazione per specifiche patologie o per l'adeguamento della terapia farmacologica. Il luogo di degenza deve prevedere stanze e servizi igienici adeguati e arredati per rispondere alle esigenze dei pazienti grandi obesi, ampi corridoi e collegamento con i contigui reparti/sale operatorie, di dimensioni idonee per lo spostamento in barella/sedia a rotelle del paziente obeso.

- Sale Operatorie:

Devono essere allestite con attrezzatura idonea a sostenere pazienti di peso fino a 300 kg, colonna laparoscopica con

doppio monitor, insufflatore di CO₂ ad alto flusso, registratore digitale degli interventi, strumentario laparoscopico completo e strumentario specifico, strumentario anestesilogico per intubazioni difficili, monitoraggio della profondità dell'anestesia, monitoraggio della curarizzazione, monitoraggio della pressione arteriosa cruenta.

Il centro deve disporre di tutte le apparecchiature atte a garantire il corretto inquadramento e la corretta assistenza del paziente grande obeso:

- strumenti per la misurazione dei parametri antropometrici e degli indici vitali (bilance fino a 300 kg (200 kg nel caso del Centro Pediatrico), densitometro per la determinazione della composizione corporea o impedenziometro, sfigmomanometri i per obesi (con bracciali di altezza adeguata alle diverse età, nel Centro pediatrico), apparecchiature fornite di bracciali per obesi per registrazioni pressorie nelle 24 h, calorimetria indiretta)
- strumenti per lo studio delle complicanze (oftalmoscopio, elettrocardiografo, reflattometro per glicemia, ecografo, spirometro per esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria, apparecchiatura per il monitoraggio notturno cardiorespiratorio completo, polisonnografia con sistema portatile)
- mobilia, dispositivi ed apparecchiature necessarie per la gestione assistenziale di tutti i tipi di obesità (sedie, letti per visite ambulatoriali, letti antidecubito per la degenza ordinaria con adeguate caratteristiche di resistenza alle sollecitazioni dovute a pesi eccessivi, letti operatori che permettano di ottenere una inclinazione anti-Trendelenburg di almeno 30°, sollevatori in grado di reggere pesi fino a 300 Kg, barelle/sedie a rotelle, ambulanze appositamente attrezzate, gambali a compressione intermittente per la prevenzione della trombosi venosa profonda, protesi ventilatoria con C-PAP o Bi-level).

LA RETE TERRITORIALE

È fondamentale che il centro promuova e collabori alla creazione di una rete territoriale di servizi per l'obesità che consenta ai pazienti di accedere agevolmente alle prestazioni, attraverso percorsi che attribuiscono la corretta collocazione nei protocolli assistenziali, in base a criteri di gravità della malattia e di priorità dell'intervento. Il modello hub and spoke, promosso per la gestione di patologie ad andamento cronico di particolare impegno sanitario ed economico, prevede la concentrazione dell'assistenza in relazione alla diversa criticità del paziente, in centri di eccellenza (hub = terzo livello) e l'invio dei pazienti ai centri periferici (spoke = primo e secondo livello) in relazione alla prosecuzione/integrazione del percorso terapeutico/riabilitativo. La rete che viene a crearsi in tal modo, ha l'obiettivo di assicurare una coordinata azione d'intervento garantendo al paziente un'assistenza ottimale nella struttura più adeguata in termini di appropriatezza clinica ed organizzativa. L'accesso a uno qualsiasi dei nodi della rete dovrebbe poter avvenire attraverso i medici di base/pediatrati di famiglia o i centri specialistici pubblici o privati accreditati che si trovino ad assistere pazienti obesi. Trattandosi di una patologia ad andamento cronico tale rete assistenziale dovrebbe prendere in carico il paziente e seguirlo nel tempo, inserendolo, sempre nell'ambito di un programma di follow-up condiviso, in percorsi a vario grado di intensità diagnostico/terapeutica.

È fondamentale che il medico di medicina generale e/o il pediatra di libera scelta (primo livello) ed il personale dei servizi territoriali (secondo livello) siano in grado di riconoscere i fattori predisponenti, sorvegliare e valutare l'evoluitività, riconoscere i segnali di allarme, indirizzare i pazienti verso il livello di cura adeguato, evitando il cosiddetto "ritardo medico" nella diagnosi, che spesso impedisce cure tempestive ed efficaci. Il contatto del primo e del secondo livello con il centro di eccellenza deve essere agevole ed immediato, con la designazione di figure mediche/paramediche che svolgano il ruolo di "referenti di accesso" al centro. Il centro di eccellenza (terzo livello) deve poter contare sul primo e sul secondo livello per la gestione locale/domiciliare dei pazienti obesi per i quali venga impostato ed intrapreso un percorso terapeutico-riabilitativo. I pazienti obesi con importanti disabilità, fragilità e difficoltà e con scarso/assente supporto familiare devono poter contare su un'assistenza domiciliare integrata gestita e coordinata dal medico curante. I servizi territoriali devono garantire prestazioni intermedie rispetto ai controlli presso il centro nell'ottica di una maggiore continuità con il programma terapeutico-riabilitativo del paziente obeso (supporto inter-nistico, nutrizionale, psicologico, psichiatrico, fisioterapico, ecc...). La rete assistenziale deve inoltre essere articolata sia longitudinalmente perché lo stesso paziente può avere bisogno, nel corso degli anni, di diverse modalità assistenziali in relazione all'andamento della malattia e alla riacutizzazione di eventuali complicanze, che trasversalmente

perché pazienti obesi diversi, in relazione al grado di comorbidità-fragilità-disabilità, possono giovare dell'uno o dell'altro nodo della rete assistenziale.

Ove esista un centro rivolto alla presa in carico del paziente pediatrico, e indipendentemente dal suo livello (hub oppure spoke), sarebbe opportuno che esso fosse "in rete" con il centro di terzo livello dedicato al paziente adulto, al fine di assicurare un'adeguata copertura terapeutico-assistenziale del paziente ex-pediatrico che permanga in una condizione di obesità, e minimizzare così il rischio di drop-out. Sebbene nella maggior parte delle Regioni, infatti, il criterio della "continuità assistenziale" venga rispettato e consenta ai pazienti ex-pediatrici di essere seguiti nel centro che per primo li ha presi in carico, per molti di essi il passaggio ad un centro di cura per l'adulto può rappresentare la soluzione più adeguata, che tiene conto sia delle differenti caratteristiche, necessità e comorbidità del paziente adulto rispetto a quello in età evolutiva, sia della difficoltà psicologica, per alcuni di tali pazienti, di continuare ad essere seguiti in un centro rivolto prevalentemente a bambini ed adolescenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Colditz GA, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Arch. Int. Med.* 1995; 122: 481-486.
2. Neeland IJ, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012; 308: 1150-1159.
3. Gustafson B, et al. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes* 2013; 62: 2997-3004.
4. Kim JY, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007; 117: 2621-2637.
5. Arner E, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 2010; 59: 105-109.
6. Arner P, et al. Genetic predisposition for Type 2 diabetes, but not for overweight/obesity, is associated with a restricted adipogenesis. *PLoS One* 2011; 6: e18284.
7. Swinburn BA, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378: 804-814, 2011.
8. Tsigos C, et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts* 2008; 1:106-116.
9. Gallus S, et al. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *Eur J Nutr* 2013; 52: 677-685.
10. Olshansky SJ, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *New England Journal of Medicine.* 2005; 352: 1138-1145.
11. Müller-Riemenschneider F, et al. Health-economic burden of obesity in Europe. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 499-509.
12. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Health Aff (Millwood). Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood).* 2009; 28: w822-831.
13. Tsigos C, et al, for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Criteria for EASO-Collaborating Centres for Obesity Management. *Obesity Facts* 2011; 4: 329-333.
14. Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* 2009; 17: S1-70.

Assistenza alla donna con diabete pregestazionale e gestazionale

Angela Napoli¹, Maria Grazia Dalfrà², Camilla Festa¹, Annunziata Lapolla²

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università La Sapienza Roma¹; DIMED Università di Padova²

LA GRAVIDANZA DIABETICA IN ITALIA

Il diabete complica dall'8 al 25% delle gravidanze a seconda degli studi e delle popolazioni, e rappresenta la più frequente complicanza non ostetrica.

La maggior parte delle donne è affetta da diabete gestazionale e solo circa l'1% è affetta da diabete pregestazionale, sia tipo 1 che tipo 2; sia il diabete gestazionale che il diabete tipo 2 sono in progressivo aumento con l'incremento dell'obesità nel nostro paese soprattutto nella popolazione più giovane (1, 2).

Nonostante i notevoli progressi nel monitoraggio e cura del diabete in gravidanza, le gravidanze complicate da diabete presentano ancora un'elevata incidenza di outcome avversi (1-6).

Fra il 1999 ed il 2003 è stata eseguita in Italia una raccolta prospettica di dati relativi alle gravidanze complicate da diabete nell'ambito del "Diabetes in Pregnancy Aggregated Data European Pilot Project-Subproject Diabetes and Pregnancy del WHO; i dati sono stati raccolti con il contributo di numerosi centri (n 31) allocati in tutto il territorio nazionale. I dati relativi al diabete gestazionale (3.465 donne) hanno evidenziato una frequenza di parti cesarei e macrosomia non differenti da quelli della popolazione generale (34.9% vs 33.2% e 8.7% vs 7.4% rispettivamente), la mortalità perinatale è risultata simile mentre il tasso di malformazioni osservato era doppio rispetto quello della popolazione generale. Un commento sull'elevata frequenza delle malformazioni congenite è che nel periodo di osservazione dello studio ogni alterazione della glicemia in gravidanza veniva definita diabete gestazionale e solo dal 2010 viene diversificato il diabete manifesto, diagnosticato all'inizio della gravidanza, dal diabete gestazionale (7, 8). Fattori predittivi di complicanze in gravidanza erano la settimana gestazionale di diagnosi e l'indice di massa corporea materno pregravidico (5).

Per quanto riguarda il diabete pregestazionale, sia tipo 1 che tipo 2, i dati ricavati dalla stessa indagine (662 donne) hanno evidenziato come il counseling pregravidico sia carente nelle donne con diabete tipo 1 (43,9%) ma ancora di più nelle donne con diabete tipo 2 (29,1%) che rappresentano il problema emergente essendo in aumento la frequenza di diabete tipo 2 in età fertile e nelle immigrate. Il parto pretermine, l'ipertensione gestazionale, la preeclampsia erano significativamente più frequenti nelle gravidanze complicate da diabete pregestazionale rispetto alla popolazione generale. Per quanto riguarda l'outcome fetale, la mortalità perinatale e le malformazioni congenite erano più frequenti nei nati da madre con diabete pregravidico (la frequenza era rispettivamente 4 volte e 6 volte maggiore) (6).

LO SCREENING DEL DIABETE GESTAZIONALE IN ITALIA

Lo screening del diabete gestazionale in Italia, per molti anni è stato eseguito con una procedura a due fasi che comprendeva uno screening selettivo basato su fattori di rischio in epoca precoce per donne ad alto rischio ed uno screening universale

a 24-28 settimane di gestazione. Lo screening consisteva nell'esecuzione di un minicarico con 50 g di glucosio cui faceva seguito un OGTT con 100 o 75 grammi di glucosio se il minicarico risultava positivo (glicemia dopo 1 ora ≥ 140 mg/dl).

Dopo la pubblicazione dello studio HAPO nel 2008 (7) e delle raccomandazioni dell'IADPSG nel 2010 (8), i rappresentanti del Ministero della Salute e delle società scientifiche (sia dei diabetologi che dei ginecologici) dopo un'attenta valutazione dello STUDIO HAPO ed un'ampia revisione della letteratura, hanno pubblicato un documento di raccomandazioni sullo screening del diabete gestazionale e le relative procedure diagnostiche all'interno delle "Linee Guida Nazionali sulla Gravidanza Fisiologica" (9).

Questo documento, riconosce al diabete manifesto il significato di entità distinta dal diabete gestazionale e supera le maggiori controversie che riguardavano l'utilizzo:

- di una procedura unica (OGTT con 75g o 100g) o a due fasi (minicarico con 50 grammi di glucosio che quando positivo viene seguito da OGTT diagnostico con 75g o 100g;
- di uno screening universale o selettivo del diabete gestazionale basato sull'individuazione di fattori di rischio.

Le Linee Guida del Ministero della Salute raccomandano lo screening selettivo, precoce (16-18 settimane) e/o più tardivo (fra 24-28 settimane) in base alla presenza di fattori di rischio.

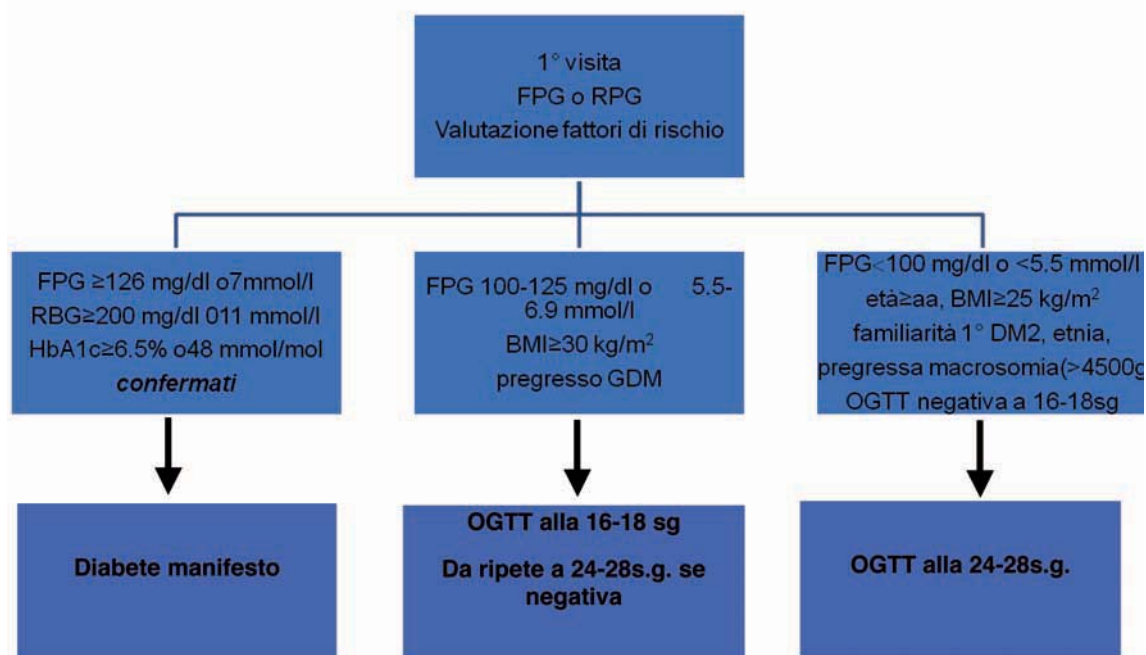
Il solo test per la diagnosi di diabete gestazionale è l'OGTT con carico di 75 g di glucosio, ed i criteri diagnostici sono quelli indicati dall'IADPSG (Fig. 1).

Nel 2013 Il gruppo di studio intersocietario SID-AMD Diabete e Gravidanza ha promosso un'indagine conoscitiva sull'implementazione delle nuove linee guida mediante un questionario inviato a tutti i membri; 122 diabetologi di 122 diversi servizi di diabetologia di cui 21.7% territoriali ed 78.3% ospedalieri o universitari, hanno risposto (10). Il 97.6% dei centri ha dichiarato di eseguire l'OGTT con 75 g di glucosio per la diagnosi del diabete gestazionale.

Solo 1 centro su 5 effettua lo screening universale, mentre la maggior parte utilizza la procedura selettiva basata sulla presenza di fattori di rischio.

Per quanto riguarda le donne gravide ad alto rischio, l'84% esegue l'OGTT a 16-18 settimane di gravidanza, mentre il 6.5% lo esegue prima possibile ed il 9.5% solo fra la 24-28ª settimana di gravidanza.

Figura 1 ♦ Lo screening del diabete gestazionale secondo le Linee Guida per la Gravidanza Fisiologica del Ministero della Salute (2011).



FPG = fasting plasma glucose; RBG = Random plasma glucose; DM2 = diabete tipo 2; OGTT = curva da carico di glucosio, s.g. settimana gestazionale.

Nei casi di glicemia a digiuno ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl), due terzi dei Centri intervistati hanno dichiarato di richiedere un OGTT, i restanti ritenevano il valore di glicemia a digiuno sufficiente per la diagnosi di diabete gestazionale. A tal proposito, si sottolinea, come le linee guida indichino di procedere all'OGTT completo in quanto l'alterazione di più punti della curva evidenzia donne a maggior rischio di sviluppare complicanze correlate al diabete gestazionale, quali l'ipertensione e la preeclampsia, come evidenziato dall'HAPO study (7).

I risultati dell'indagine inoltre hanno evidenziato come lo screening e la diagnosi vengono gestiti, nella maggior parte dei casi, dal diabetologo e dal ginecologo in collaborazione. Solo nel 12.1% dei centri, diabetologo e ginecologo seguivano diverse modalità di screening e diagnosi. Le informazioni raccolte, fornite esclusivamente dai diabetologi, mostrano che le diverse modalità di approccio e diagnosi pur se rare, possono generare un certo disorientamento delle donne. La maggior parte delle gravide, comunque, si sottopone a test diagnostico fra 24-28 settimane di gestazione (10).

In sintesi, i dati raccolti evidenziano come ci sia, nel campione di diabetologi italiani intervistati, un buon livello di implementazione delle Linee Guida Nazionali, tuttavia sono state rilevate alcune criticità che riguardano la scelta fra screening universale e selettivo ed il tempo di esecuzione dell'OGTT nelle donne ad alto rischio.

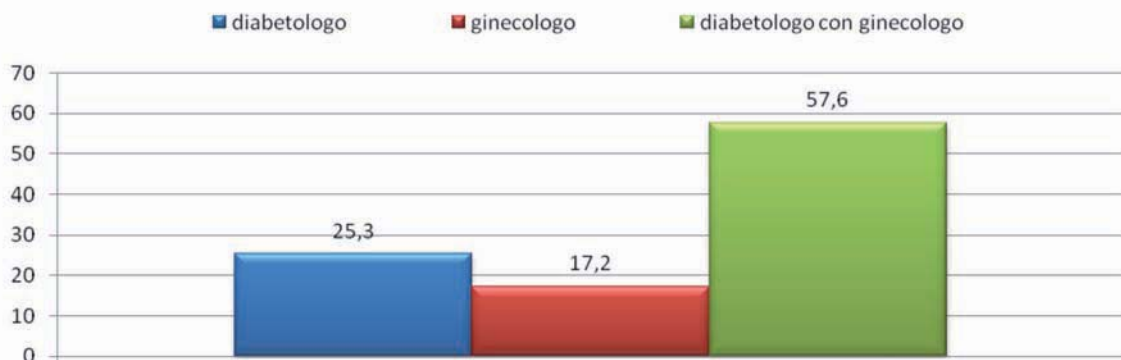
Dopo la pubblicazione delle linee guida nazionali (9), alcuni studi retrospettivi hanno mostrato come la prevalenza del diabete gestazionale, applicando i nuovi criteri diagnostici, non sia aumentata in maniera eccessiva, a differenza di quanto temuto, passando dal 7.8% (prevalenza media degli studi eseguiti con i vecchi criteri) (11) a circa l'11% (12, 13), con un incremento di circa il 3% dei casi. Infatti, un'analisi retrospettiva che ha riclassificato le donne secondo i nuovi criteri, ha evidenziato che il 2.8% di donne classificate normali in base ai vecchi criteri, erano affette da GDM; queste donne, inoltre, presentavano un outcome della gravidanza peggiore rispetto alle vecchie GDM (14).

Per quanto concerne l'importanza dei fattori di rischio da considerare nelle donne gravide da sottoporre a OGTT, una analisi retrospettiva del 2012, presentata al Congresso nazionale di Torino dal gruppo di Pisa, ha evidenziato come l'83% delle donne screenate abbiano fattori di rischio mentre il 17% delle donne screenate in uno screening universale sono prive di fattori di rischio e di queste l'11.6% è risultata affetta da diabete gestazionale. Questi dati indicano che lo screening per fattori di rischio può sottostimare la prevalenza del diabete gestazionale non individuando le donne che pur non presentando fattori di rischio sviluppano un diabete gestazionale. Più recentemente Corrado *et al.* hanno pubblicato un'analisi sui fattori di rischio che ha confermato l'importanza del BMI pregravidico, della familiarità per diabete tipo 2 e di un pregresso diabete gestazionale. Una successiva analisi, prendendo in considerazione un modello statistico RECPAM, ha individuato come fattore aggiuntivo un valore di glicemia ≥ 4.4 mmol/l (80 mg/dl). Lo screening basato su questi dati potrebbe ridurre del 50% i casi di diabete gestazionale non diagnosticato rispetto lo screening tradizionale (15).

Fra gli aspetti di eterogeneità nell'applicazione delle linee guida nazionali emerge il momento di esecuzione dello screening, nelle donne ad alto rischio. Un quinto delle donne, infatti, viene valutato in un periodo non corrispondente al tempo indicato dalle linee guida.

Uno studio epidemiologico retrospettivo condotto su 362,818 donne in gravidanza senza diabete pregestazionale residen-

Figura 2 ♦ Chi prescrive lo screening del diabete gestazionale in Italia (Pintaudi B, et al. 2016).



ti in Lombardia, supera il limite della visione esclusivamente diabetologica del problema, poiché condotto attraverso l'estrazione di dati provenienti dall'archivio del sistema sanitario regionale. Questo studio mostra come solo il 30% della popolazione sia stata screenata per il diabete gestazionale nel periodo compreso fra il 2007 ed il 2010. Questa percentuale è leggermente cresciuta dal 2007 (27%) al 2010 (33%); si è inoltre osservata una grande variabilità fra le diverse strutture sanitarie locali (dal 20% al 68%). Predittori indipendenti per lo screening del diabete gestazionale erano di tipo socioeconomico (scolarità, condizione di immigrazione), ostetrico e clinico (ipertensione pregravidica) (16).

Un ultimo aspetto non trascurabile riguarda la glicemia a digiuno ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl) al primo trimestre. In base alle linee guida per la Gravidanza Fisiologica Italiane (9) queste donne dovrebbero aspettare fino a 16-18 settimane per eseguire l'OGTT. Anche in questa situazione i comportamenti non sono univoci anche in relazione a raccomandazioni internazionali che considerano tale valore già diagnostico.

CRITICITÀ NELLA PROGRAMMAZIONE DELLA GRAVIDANZA NEL DIABETE PREGESTAZIONALE: LA CONTRACCEZIONE

Per quanto concerne il diabete pregestazionale, la pianificazione della gravidanza resta un aspetto critico, in questo contesto ha un ruolo fondamentale l'adozione di un sicuro metodo contraccettivo in fase di programmazione. Nel 2013 il gruppo di studio AMD "Donna e Diabete" insieme al gruppo di studio AMD-SID "Diabete e Gravidanza" e la Società Italiana di Contraccezione hanno elaborato un documento di informazione /educazione sulla contraccezione nella donna con diabete per la pianificazione consapevole e sicura della gravidanza (18).

Questa iniziativa ha fatto seguito ad un'indagine conoscitiva svolta in Italia presso i centri diabetologici tramite un questionario somministrato a donne con diabete pregestazionale in età fertile. Lo studio pubblicato nel 2005 mostra come solo circa il 30% delle donne con diabete tipo 1 e/o 2 utilizza o ha utilizzato una contraccezione ormonale, il 12% utilizza IUD ma circa l'11% non utilizza alcun metodo contraccettivo (17, 18) (Fig. 3).

È in corso una nuova indagine sulla contraccezione che esplora l'atteggiamento dei diabetologi circa la prescrizione della contraccezione ormonale e non nelle donne con diabete.

L'ASSISTENZA DIABETOLOGICA ALLA GRAVIDA DIABETICA

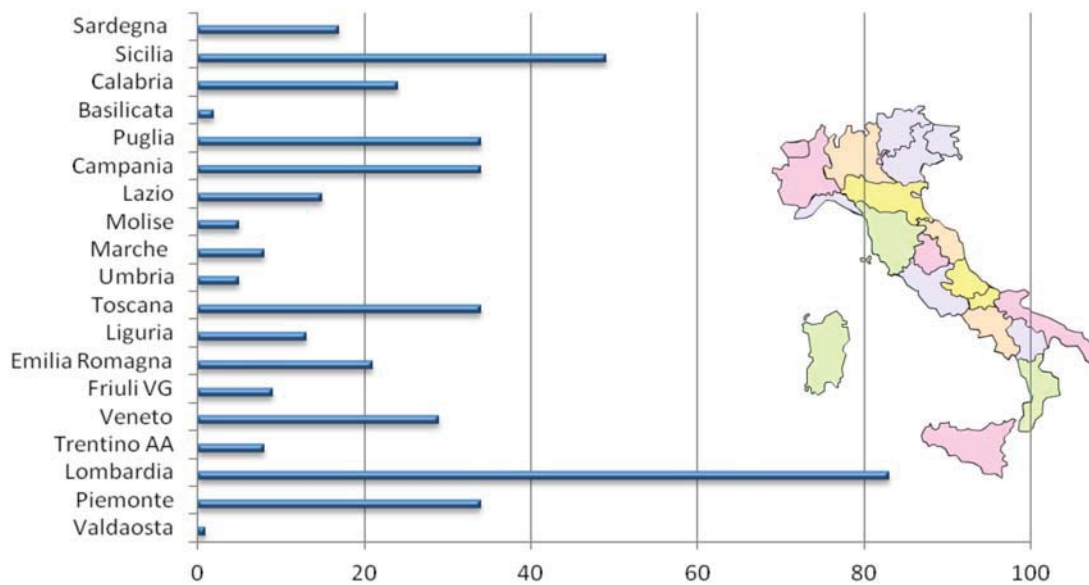
Alla luce del progressivo aumento dei vari tipi di diabete in gravidanza è evidente come l'elevata frequenza di esiti sfavorevoli possa rappresentare un serio problema di sanità pubblica a livello nazionale e come sia importante fornire una adeguata "assistenza" a tali donne.

L'organizzazione dell'assistenza al diabete in gravidanza in Italia è stata indagata nel 2004 con il progetto "Mamma Serena" (19, 20); il gruppo di studio intersocietario SID AMD diabete e gravidanza ha promosso un'indagine conoscitiva

Figura 3 ♦ La contraccezione nelle donne con diabete (Napoli A, et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2005).

Nothing	10.7%
Surgical	7.2%
Barrier/Natural	47%
IUD	12%
Pill	30.3%



Figura 4 ♦ Distribuzione dei centri che si occupano di gravidanza diabetica (dati “Mamma Serena”, Bonomo M et al, 2008).

inviando un questionario a 631 centri/ambulatori diabetologici; le informazioni riguardavano: le caratteristiche generali del centro, l’atteggiamento verso il diabete in gravidanza, l’attività clinica relativa al diabete gestazionale e al diabete pregestazionale.

453 centri hanno risposto (82.4% dei centri contattati), di questi il 54.9% erano centri ambulatoriali, il 31.8% avevano la possibilità di ricovero in day hospital e solo il 13.2% avevano posti letto per ricovero (Fig. 4).

Il 71.7% dei centri intervistati dichiaravano di essere attivamente coinvolti nella cura del diabete in gravidanza, ed in circa la metà delle strutture (45,8%) era attivo un ambulatorio dedicato, ma solo nel 23% dei casi tale attività era svolta dal diabetologo congiuntamente al ginecologo.

Sempre considerando i dati raccolti dal progetto “Mamma Serena”, per quanto riguarda l’approccio al diabete pregestazionale, il 22.8% dei centri aveva programmi educazionali correlati ai vari aspetti della riproduzione ed il 51% dei centri aveva programmi di counseling per le donne in età riproduttiva mirati ai rischi legati al diabete in gravidanza, all’importanza della programmazione della gravidanza e dell’uso di un efficace metodo contraccettivo in fase di programmazione, alla necessità di uno stretto controllo metabolico già preconcepimento. La maggioranza dei centri seguiva le diabetiche sia in fase di programmazione che durante la gravidanza anche se solo il 24% dei centri seguiva più di 5 casi/anno.

Lo studio “Mamma Serena” ha permesso di delineare un quadro composito con luci ed ombre.

In Italia esiste una rete capillare di centri attivi nella gestione del diabete in gravidanza come conseguenza dell’organizzazione dell’assistenza pubblica al diabete nel nostro paese; questa parcellizzazione dell’assistenza da un lato consente un accesso facile e immediato a prestazioni di 1 livello, dall’altro può interferire con la qualità dell’assistenza se non coordinata con l’attività di strutture di 2 e 3 livello. In relazione agli standard proposti nel 1995 dalla Dichiarazione di San Vincent in cui si proponeva una centralizzazione dell’assistenza in centri dedicati e la gestione da parte di team interdisciplinari (diabetologo/internista, ostetrico, neonatologo, infermiere), il nostro servizio sanitario nazionale favorisce questo approccio multidisciplinare. Il punto critico di questa collaborazione è la figura del neonatologo raramente presente nei team. Per quanto concerne il diabete pregestazionale solo il 45% dei centri dispone di una collaborazione con l’oculista per lo screening della retinopatia. Questa situazione è da considerare lontana dagli standard proposti dalla DSV anche se accettabile per l’assistenza delle gravidanze diabetiche non complicate.

Per quanto riguarda il GDM, nella maggioranza dei casi i programmi di screening, diagnosi e cura sono allineati con linee guida per la gravidanza fisiologica del Ministero della Salute (Gravidanza Fisiologica ISS-LG 2011 (9) e con gli stan-

dard di cura italiani SID-AMD (2). In particolare poi l'interesse per il follow-up post-parto è diffuso presso le strutture diabetologiche ma il recall delle donne è ancora inadeguato (meno del 50% delle donne tornano a follow-up post-parto per la rivalutazione metabolica e per essere inserite in programmi di prevenzione della malattia diabetica).

Nel diabete pregestazionale l'ottimizzazione del controllo metabolico pre-concepimento è cruciale per normalizzare il rischio di malformazioni congenite e abortività precoce, in questo contesto è fondamentale il ruolo della programmazione della gravidanza e quindi sono indispensabili un counseling ed un'educazione terapeutica appropriati per tutte le donne in età riproduttiva da parte di tutti i centri che seguono donne diabetiche in età fertile anche se non direttamente coinvolti nella gestione della gravidanza diabetica. In questo contesto è da sottolineare come dai risultati dello studio Mamma Serena emerge che solo una piccola minoranza (24%) dei centri intervistati e che si ritenevano attivi nella gestione della gravidanza diabetica seguiva più di 5 casi/anno di diabete pregestazionale ed il 23% dei centri seguiva più di 30 casi/anno sia GDM che pre-GDM (Fig. 5).

Tale numerosità si è sicuramente modificata dopo l'adozione dei nuovi criteri diagnostici per il GDM che ha portato ad un aumento dei casi ed ad una maggiore attenzione allo screening rispetto al passato (10).

Nel 2006 all'interno dello studio DAWN si è stato inserito il progetto DAWN gravidanza (19) con cui sono stati valutati, con questionari auto compilati, la percezione e le aspettative delle donne gravide in relazione all'assistenza fornita dal SSN. Questo progetto, così come lo studio DAWN Italiano, ha cercato di individuare, attraverso la valutazione dei questionari, gli strumenti utili per valutare e interpretare la domanda di salute, al fine di formulare risposte adeguate.

Dai questionari DAWN gravidanza emerge che gli esami per lo screening del GDM sono richiesti in quasi il 90% dei casi dal ginecologo sia per le donne italiane che per le immigrate. Per quanto concerne la cura del GDM circa il 28% delle gravide italiane ed il 57% delle immigrate richiede terapia insulinica, altro dato importante è circa il 57% delle donne intervistate ha difficoltà a seguire le indicazioni dietetiche ed il 64% ha difficoltà ad eseguire l'autocontrollo glicemico. Per quanto concerne l'accesso alle cure il 74% delle donne non ha avuto alcuna difficoltà ma il 48% delle donne auspica una maggiore collaborazione fra diabetologo e ginecologo; nonostante ciò circa il 93% delle donne ha dichiarato di essere soddisfatta dell'assistenza fornita dai servizi di diabetologia.

Lo studio DAWN gravidanza ha avuto quindi il pregio di individuare le aree critiche nel percorso di cura della donna affetta

Figura 5 ♦ Attività dei centri casi/anno (dati "Mamma Serena", Bonomo M, et al. 2008).

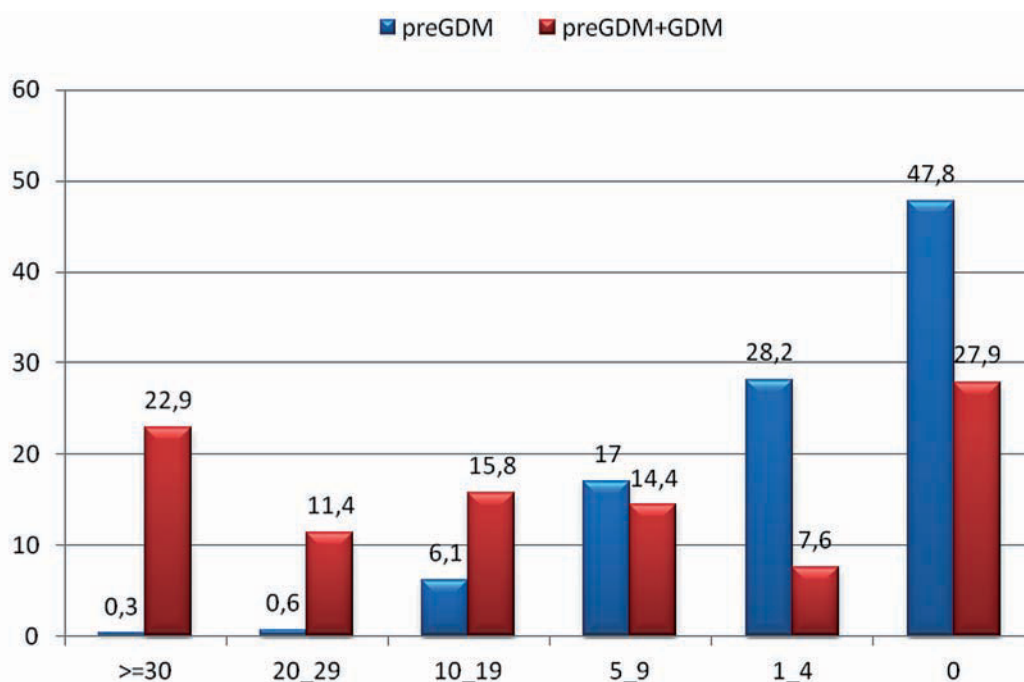
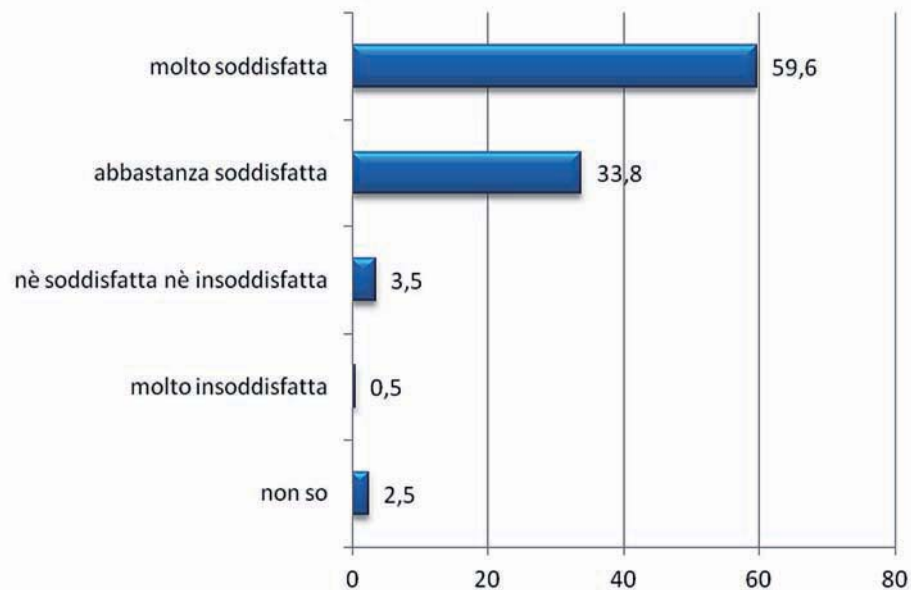


Figura 6 ♦ Grado di soddisfazione delle donne seguite presso i centri di diabetologia per diabete in gravidanza (progetto DAWN gravidanza).



diabete gestazionale. Dai risultati dello studio emerge che le donne, sia italiane che immigrate, a fronte di un elevato un gradimento nei confronti dell'offerta salute dei centri specialistici e di un riconoscimento di ottima professionalità sia dei medici che del personale infermieristico (Figura 6), ribadiscono la necessità di una maggiore collaborazione tra ginecologo e diabetologo e un maggior coinvolgimento della medicina generale soprattutto per quanto riguarda l'informazione.

CONCLUSIONI

Da quanto detto appare chiaro che per ridurre la morbilità e mortalità del diabete in gravidanza ed assicurare alle donne una gravidanza ed un parto sicuro, bisogna ulteriormente implementare l'integrazione fra Unità Operative di Diabetologia (UOD), di Ostetricia (UOO) e dei Medici di Medicina generale (MMG) attraverso modelli di integrazione multi professionale che tengano conto dell'efficacia dell'atto terapeutico, ma anche dell'efficienza organizzativa. In tal senso per una migliore assistenza al diabete gestazionale devono essere individuati tempi e spazi dedicati, chiariti i ruoli dei professionisti ed il percorso effettuato dalla gestante (PDTA). In questi ultimi anni, le società scientifiche hanno svolto un lavoro dedicato al disegno di percorsi diagnostico terapeutici che potessero poi essere adottati dalle varie regioni in accordo con piani sanitari locali per facilitare l'accesso alla cura delle donne con diabete in gravidanza. Attualmente alcune regioni si sono dotate di PDTA per il diabete in gravidanza (Calabria, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Piemonte, Toscana, Veneto), in altri contesti ci sono percorsi diagnostico terapeutici che aspettano di essere approvati dalle regioni, in altri casi la condivisione è ancora solo aziendale.

Sebbene le società e le istituzioni abbiano investito molte energie in questa direzione, altro lavoro deve essere pianificato per un coinvolgimento appropriato di tutti gli operatori di salute intorno alla gravidanza.

La condivisione di cartelle elettroniche che prevedano la presenza di indicatori di domanda ed accessibilità, di risorse, di attività, di risultato, di qualità, di processo ed esito, potrebbero favorire la crescita di tutti i partecipanti al processo di cura, vale a dire le pazienti, i sanitari, gli amministrativi e gli organi politici per la diffusione degli standard di cura e l'individuazione delle aree d'intervento.

Un fattore condizionante la ridotta applicazione delle linee guida, potrebbe derivare dalla preoccupazione di un'eccessiva medicalizzazione della gravidanza.

In questo contesto una maggiore consapevolezza anche da parte delle donne sulle indicazioni allo screening del diabete gestazionale e sulla pianificazione della gravidanza, potrebbe diventare la “chiave di volta” promuovente un uso proprio e diffuso delle raccomandazioni comprese nelle linee guida correnti.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; 2015.
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito, SID-AMD 2014 http://www.standarditaliani.it/file/allegati/STANDARD_2014_Ott30_15.pdf.
3. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy 2013.
4. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin n. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2 Pt 1): 406-416. [9] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
5. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, Di Cianni G. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2009; 145: 149-153.
6. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 291-297.
7. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
8. International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups consensus panel. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
9. Linee Guida per la Gravidanza Fisiologica 2011 ISS-LG Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_1436_allegato.pdf.
10. Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, Marcone T, Dodesini AR, Napoli A, Bonomo M. Level of implementation of guidelines on screening and diagnosis of gestational diabetes: A national survey. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016; 113: 48-52.
11. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of Italian data. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(6): 358-367.
12. Corrado F, Pintaudi B, Di Vieste G, Interdonato ML, Magliarditi M, Santamaria A, et al. Italian risk factor-based screening for gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1445-1448.
13. Lacaria E, Lencioni C, Russo L, Romano M, Lemmi P, Battini L, et al. Selective screening for GDM in Italy: application and effectiveness of National Guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(15): 1842-1844.
14. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011 Sep; 28(9): 1074-1077.
15. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, Lucisano G, Pellegrini F, Giunta L, et al. Improvement of selective screening strategy for gestational diabetes through a more accurate definition of high-risk groups. *Eur J Endocrinol* 2013; 170: 87-93.
16. Nicotra F, Molinari C, Dozio N, Castiglioni MT, Ibrahim B, Zambon A, Corrao G, Scavini M. Screening for gestational diabetes in the Lombardy region: A population-based study *Diabetes & Metabolism* 2015; 41: 319-325.
17. Napoli A, Colatrella A, Botta R, Di Cianni G, Fresa R, Gamba S, et al. Contraception in diabetic women: an Italian study *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 67: 267-272.
18. Napoli A, Bianchi P, Cristofaro MR, Manicardi V, Mulas MF, Suraci C, Giorda CB, Ceriello A. Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete a cura del gruppo di studio AMD, “donna e diabete”, AMD-SID diabete e gravidanza, Società Italiana di contraccezione - SIC: *Il Giornale di AMD* 2013; 16: 459-463.
19. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Arcangeli A, Di Benedetto A, Di Bernardino P, et al. Organizzazione dell’assistenza al diabete in gravidanza in Italia. *G It Diabetol Metab* 2008; 28: 136-142. http://www.dawnstudyitaly.com/pdf_new/dawn_pregnancy/libropregnancy281009.pdf.
20. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Arcangeli A, Di Benedetto A, Di Bernardino P, et al. Care of diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. *Diabetic Med* 2008; 25(3): 379-380.

Nefropatia e assistenza al diabetico

Giuseppe Pugliese¹, Gabriella Gruden²

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma "La Sapienza" e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma¹;
Laboratorio di Nefropatia Diabetica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino²

INTRODUZIONE

La nefropatia diabetica è una delle principali cause di insufficienza renale terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) ed un importante fattore di rischio cardiovascolare (CV) fin dalle sue fasi iniziali, tanto che una parte dei pazienti affetti da questa complicanza muore per cause cardiovascolari prima di giungere allo stadio di ESRD.

Studi epidemiologici e di intervento hanno dimostrato il ruolo centrale dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa nel suo sviluppo e nella sua progressione. Nel paziente affetto da diabete di tipo 1, l'insulto metabolico e quello emodinamico determinano un danno prevalentemente glomerulare, caratterizzato da ispessimento della membrana basale glomerulare con perdita di podociti ed espansione dell'area mesangiale per accumulo di matrice extracellulare. Tali alterazioni possono evolvere in glomerulo sclerosi nodulare o diffusa ed associarsi a lesioni arteriolari e tubulo-interstiziali. Nel paziente con diabete di tipo 2, il quadro anatomico-patologico è più eterogeneo, con predominanza in alcuni casi di lesioni glomerulari e in altri casi di lesioni vascolari e/o del tubulo-interstizio.

Dal punto di vista clinico la nefropatia diabetica è caratterizzata da un aumento della permeabilità glomerulare all'albumina, con conseguente sviluppo di micro/macro-albuminuria e progressivo declino della velocità di filtrazione glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) sino allo sviluppo di ESRD, che rende necessario il trattamento sostitutivo con dialisi o trapianto. La microalbuminuria è considerata un marcatore del successivo sviluppo di nefropatia diabetica conclamata, sebbene essa sottintenda alterazioni strutturali già al momento del suo esordio, a suggerire che la microalbuminuria sia una manifestazione precoce di malattia piuttosto che un biomarcatore. La progressione a macroalbuminuria si associa ad alto rischio di sviluppare ESRD. Inoltre, un aumento dell'albuminuria, già nel *range* normale e ancor di più in quello micro o macroalbuminurico, comporta un aumentato rischio di malattia CV, che rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità del paziente affetto da nefropatia. Il declino della funzionalità renale viene valutato in base al GFR, che viene stimato a partire dai valori di creatinemia utilizzando l'equazione dello studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) o della *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), che presenta una maggiore accuratezza nei soggetti con valori di GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². In base ai valori di albuminuria ed eGFR, è possibile stadiare la malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) secondo la classificazione della *National Kidney Foundation's* (NKF's) *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (1) o quella più recente della *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (2). Mentre nella prima, gli stadi 1 e 2 sono identificati dalla presenza di micro o macroalbuminuria, con eGFR >90 e 60 ml/min/1,73 m², rispettivamente, e i successivi stadi 3-5 da livelli progressivamente più bassi di eGFR, indipendentemente dalla presenza o meno di albuminuria, (1) la seconda stratifica il rischio di progressione verso l'ESRD in base alla presenza e al grado di entrambe le alterazioni (2). L'impiego di queste classificazioni ha avuto un profondo impatto sulla gestione della CKD, promuovendo la valutazione dell'albuminuria e dell'eGFR e, di con-

sequenza, favorendo il riconoscimento della CKD fin dai suoi stadi iniziali e il suo trattamento al fine di prevenirne l'ulteriore evoluzione verso l'ESRD.

Nelle ultime decadi, la storia naturale della nefropatia diabetica è profondamente cambiata (3). La classica sequenza a 5 stadi, descritta originariamente in base a studi condotti prevalentemente su pazienti con diabete di tipo 1, inizia con l'iperfiltrazione, il cui ruolo indipendente nel successivo sviluppo di danno renale rimane controverso. Il secondo stadio, detto di "nefropatia silente", è caratterizzato da normoalbuminuria o da episodi intermittenti di microalbuminuria. Mentre la maggior parte dei diabetici rimane in questo stadio per tutta la vita, circa un terzo progredisce allo stadio successivo, detto di "nefropatia incipiente" e caratterizzato da microalbuminuria persistente. Questo stadio è seguito da un quarto, detto di "nefropatia manifesta" e caratterizzato da macroalbuminuria o proteinuria, riduzione del GFR e incremento dei livelli pressori. In ultimo, la caduta del GFR progredisce a velocità variabile fino all'ESRD, che rappresenta il quinto e ultimo stadio. L'aumento dell'albuminuria è usualmente accompagnato da una parallela progressione della retinopatia, l'altra principale complicanza microvascolare del diabete. Rispetto a questo andamento, almeno due paradigmi sono stati messi in discussione, ovvero che la microalbuminuria progredisca invariabilmente a macroalbuminuria e che il GFR inizi a declinare solo dopo che la comparsa della macroalbuminuria.

Riguardo all'albuminuria, se in passato oltre l'80% dei pazienti con diabete di tipo 1 e microalbuminuria progredivano a nefropatia diabetica conclamata, oggi solo un terzo progredisce a macroalbuminuria, mentre i restanti pazienti rimangono microalbuminurici o addirittura regrediscono a normoalbuminuria; lo stesso andamento si osserva nel diabete di tipo 2 (3). Ciò è dovuto all'implementazione di efficaci strategie terapeutiche, come l'ottimizzazione del compenso glicemico e l'uso dei bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS). Pertanto, il valore predittivo della microalbuminuria per lo sviluppo di macroalbuminuria è minore che in passato e, di conseguenza, è auspicabile individuare nuovi biomarcatori al fine di identificare meglio il sottogruppo di soggetti a maggior rischio di progressione.

Riguardo all'eGFR, è sempre più evidente che una considerevole percentuale di pazienti diabetici sviluppa CKD con riduzione dell'eGFR in assenza di albuminuria (nefropatia diabetica non albuminurica) (3). Inoltre, il monitoraggio dell'eGFR a partire dai livelli di cistatina C ha consentito di identificare un sottogruppo di soggetti con diabete di tipo 1 che vanno incontro a rapida caduta del GFR, indipendentemente dalla presenza e dalla progressione della microalbuminuria, fin dalle fasi iniziali in cui l'eGFR è ancora nei limiti della norma (3). Queste evidenze hanno portato a ritenere che l'albuminuria e il GFR ridotto siano manifestazioni spesso, ma non necessariamente associate, che differiscono nella patogenesi così come nelle implicazioni prognostiche e probabilmente nell'approccio terapeutico. Ciò ha indotto a raccomandare la valutazione dell'eGFR in tutti i pazienti con diabete, indipendentemente dal livello di escrezione urinaria di albumina, e ha promosso studi finalizzati ad identificare i fattori di rischio e di progressione specifici di questa nuova entità nosografica.

Disporre di dati epidemiologici aggiornati che fotografino lo stato attuale della complicanza renale sul territorio nazionale è di fondamentale importanza al fine di adeguare le procedure di *screening*, diagnosi, stadiazione e trattamento ad una realtà in continua evoluzione. Di recente, il *Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study*, uno studio osservazionale, prospettico, di coorte sull'eGFR come predittore indipendente di morbilità e mortalità CV ed *outcome* renale, ha raccolto negli anni 2007-2008 i dati di 15.773 pazienti con diabete di tipo 2 (età 66.0±10.3 anni, durata di malattia 13.2±10.2 anni, rapporto maschi/femmine di 57/43) afferenti consecutivamente a 19 centri diabetologici universitari o ospedalieri (4). Ciò ha consentito di ottenere un quadro aggiornato della nefropatia diabetica in Italia e di effettuare confronti con casistiche precedentemente raccolte sia nazionali che internazionali.

ALBUMINURIA

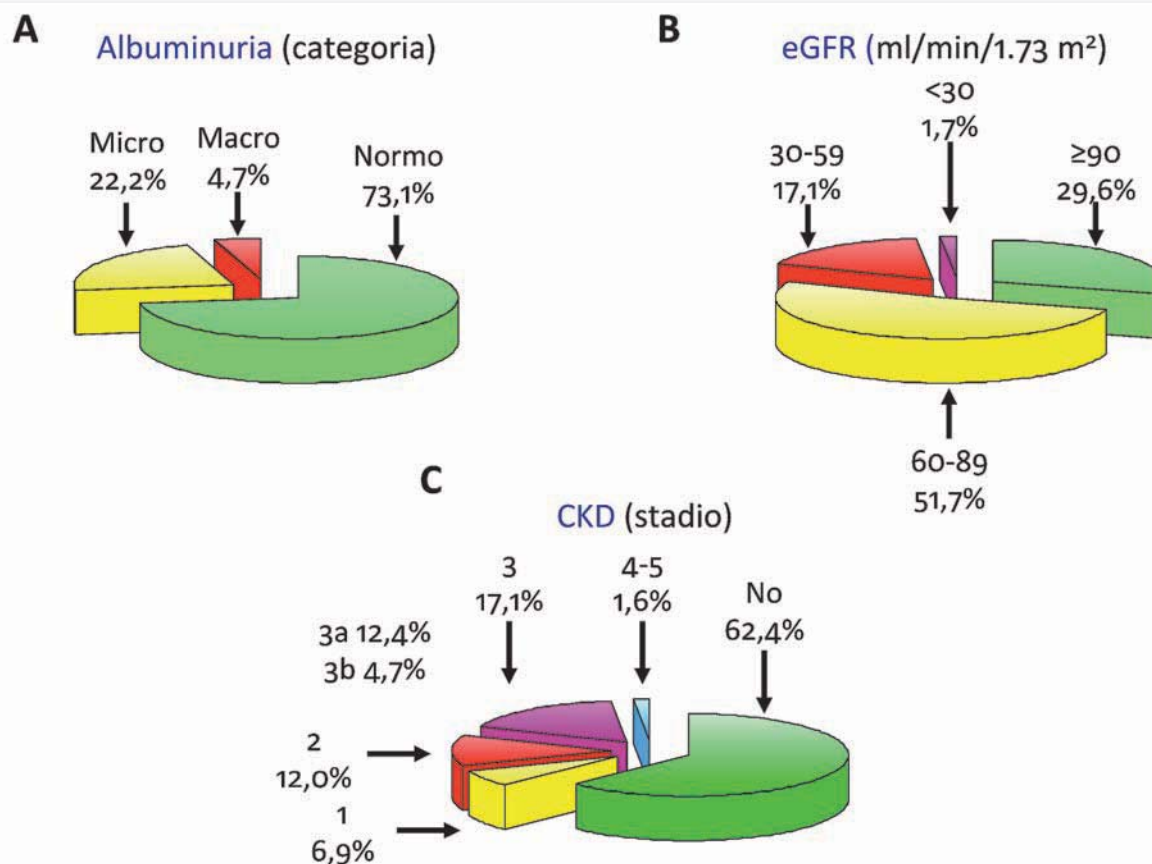
Studi osservazionali condotti in Italia su soggetti con diabete tipo 2 riportano una prevalenza di micro/macroalbuminuria di circa il 27-34%. Nello studio RIACE, la prevalenza di normo, micro, e macro albuminuria era rispettivamente del 73.1%, 22.2%, e 4.7% (Figura 1A). Tra i soggetti con normo albuminuria, il 47.8% aveva livelli di albuminuria compresi nel range 10-29 mg/die (cosiddetta "low albuminuria") e il 52.2% al di sotto di 10 mg/die (cosiddetta "normal albuminuria") (5). La prevalenza della microalbuminuria nella coorte del RIACE era sovrapponibile a quella dello studio *Diabetes and Informatics (DAI)* (6) e dello studio *Qualità della cura ed Esiti nel Diabete di tipo 2 (QuED)* (7), ma inferiore a quella osservata nello

studio di Casale Monferrato, che risale agli anni '90, (8) a conferma di un *trend* verso un decremento della prevalenza di microalbuminuria nel tempo. La prevalenza della macroalbuminuria era anch'essa inferiore a quella osservata nello studio di Casale Monferrato, ma paragonabile a quella del sottogruppo diabetico del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (9) e di poco inferiore a quella osservata nello studio *National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment coexisting with NIDDM* (NEFRON) (10). Percentuali più elevate di micro/macroalbuminurici (36%) sono state recentemente riportate dagli Annali AMD su una coorte di 120.903 di pazienti diabetici di tipo 2 afferenti a 236 Ambulatori di Diabetologia sparsi sul territorio nazionale (11).

Sempre i dati del RIACE, riguardanti 11.959 pazienti rivalutati dopo un *follow-up* di circa 4 anni, hanno mostrato che i normoalbuminurici scendevano da 8,892 (74.4%) a 8,612 (72.0%), i microalbuminurici salivano da 2,567 (21.5%) a 2,738 (22.9%) e i macroalbuminurici passavano da 498 (4.2%) a 607 (5.08%). Tuttavia, tra i microalbuminurici, circa la metà rimaneva tale, mentre il resto progrediva o regrediva e, tra i macroalbuminurici, sempre la metà rimaneva tale, ma il resto diventava micro o addirittura normoalbuminurico, a conferma del fatto che l'albuminuria non evolve necessariamente in una sola direzione.

Sebbene tutte le linee guida internazionali, inclusi gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito (12), raccomandino di eseguire annualmente lo *screening* per la microalbuminuria nei pazienti con diabete di tipo 1 dopo 5 anni di malattia ed in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, l'attenzione del medico per questo importante parametro di rischio non solo di nefropatia, ma anche di malattia CV, appare ancora insufficiente. Infatti, i dati degli Annali AMD riportano che la determinazione dell'escrezione urinaria di albumina a scopo di *screening* viene eseguita annualmente solo nel 41.3% dei pazienti diabetici (13). Inoltre, l'Osservatorio ARNO, che nasce da una collaborazione tra il CINECA e i servizi farmaceutici di 30 ASL sparse su tutto il territorio nazionale, ha evidenziato nel suo Rapporto 2015 (riferito all'anno 2014) che il

Figura 1 ♦ Prevalenza delle categorie di albuminuria (A) e di eGFR (B) e degli stadi di CKD (C) nella coorte di pazienti italiani con diabete di tipo 2 dello studio RIACE [modificato da 5].



dosaggio della microalbuminuria era stato eseguito almeno una volta soltanto nel 31% degli oltre 500.000 pazienti diabetici analizzati (13). Le linee guida raccomandano, peraltro, di eseguire almeno 3 dosaggi di albuminuria nell'arco di 3-6 mesi e indicano che almeno 2 di questi debbano risultare positivi per poter considerare il paziente come microalbuminurico. Queste raccomandazioni, che peraltro sono per lo più basate sull'opinione di esperti, sono ancor più disattese nella pratica clinica, per la difficoltà di eseguire determinazioni multiple dell'albuminuria. Tuttavia, lo studio RIACE ha dimostrato che, nonostante l'elevato coefficiente di variazione, la *performance* di un singolo dosaggio nel predire lo stadio di albuminuria è superiore all'80%, a suggerire che misurazioni multiple potrebbero non essere necessarie per stadare i pazienti in ambito sia clinico sia epidemiologico (4).

Va infine sottolineato che, nonostante la provata efficacia dei farmaci che bloccano il RAS nel ridurre/stabilizzare la micro/macroalbuminuria e l'indicazione concorde di tutte le linee guida, inclusi gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito (12), nel raccomandarne l'utilizzo, i dati degli Annali AMD riportano che circa un terzo dei pazienti con diabete e micro/macroalbuminuria non è in trattamento con un farmaco attivo sul RAS (13).

RIDUZIONE DELL'EGFR

Nello studio RIACE (5), la prevalenza delle classi di eGFR 1, 2, 3, e 4-5, calcolata secondo l'equazione dello studio MDRD, era rispettivamente del 29.6%, 51.7%, 17.1% e 1.6% (Figura 1B). Combinando i valori di albuminuria ed eGFR, secondo la classificazione NKF/KDOQI, il 62.5% dei pazienti non aveva CKD, mentre il 6.8%, 12.0%, 17.1% e 1.6% aveva una CKD in stadio 1, 2, 3, e 4-5, rispettivamente (Figura 1C). La prevalenza complessiva degli stadi 3-5 di CKD scendeva dal 18.8% al 17.2% se il GFR veniva stimato con la formula della CKD-EPI anziché con quella dello studio MDRD. Sebbene la quota di pazienti in stadio 4-5 di CKD nello studio RIACE fosse relativamente modesta, il quadro è probabilmente destinato a peggiorare. Infatti, un recente studio ha stimato per il periodo 2012-2025 un aumento annuale del 3.2% della prevalenza di CKD stadio 5 nei paesi europei, inclusa l'Italia (15).

Come atteso, la prevalenza di albuminuria e retinopatia aumentava al ridursi dell'eGFR. Tuttavia, tra i pazienti con eGFR ridotto (<60 mL/min/1.73m²), ben il 56.6% non aveva albuminuria e il 43.2% non aveva né albuminuria né retinopatia, tanto che solo il 30% dei soggetti con CKD aveva la retinopatia e solo il 15% aveva una retinopatia avanzata (4). Questo dato conferma l'esistenza di una nefropatia diabetica non albuminurica ed evidenzia come, a livello nazionale, questo fenomeno sia rilevante tra i soggetti con diabete di tipo 2, soprattutto di sesso femminile. Analogamente, il follow-up dello *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (16) e gli studi *NEFRON-11* (17) e *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (18) hanno riportato che più della metà (rispettivamente 51%, 55% e 62%) dei soggetti con eGFR ridotto aveva valori normali di escrezione renale di albumina. Percentuali lievemente inferiori sono state riportate nella coorte di 120.903 pazienti diabetici di tipo 2 degli Annali AMD in cui il 23.5% dei pazienti aveva un ridotto eGFR e di questi il 48% aveva normali valori di albuminuria (11). Una perdita di GFR indicativa di danno renale in assenza di albuminuria, è stata dimostrata anche in una significativa percentuale di soggetti con diabete di tipo 1 nel *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) (19).

È probabile che l'incremento nel tempo della prevalenza della CKD non albuminurica sia da attribuire ai cambiamenti nel frattempo intervenuti nella terapia della nefropatia diabetica. In particolare, si è assistito ad un uso crescente di farmaci bloccanti il RAS, che, come è noto, sono molto più efficaci nel ridurre l'albuminuria che il declino del GFR, per lo meno nel breve periodo. Nello studio RIACE, il 70.7% dei pazienti era in terapia anti-ipertensiva e il 58.8% assumeva bloccanti del RAS. È quindi possibile che una parte dei pazienti normoalbuminurici con eGFR ridotto abbiano presentato in precedenza livelli elevati di albuminuria, successivamente regrediti grazie al trattamento con inibitori dell'enzima di conversione o con sartani. Sebbene questa ipotesi sia plausibile, nello studio RIACE (5), la percentuale dei soggetti in trattamento con questi farmaci era maggiore nei pazienti albuminurici che in quelli non albuminurici con CKD, per quanto questo possa rappresentare un effetto di indicazione. Più in generale, è possibile che un miglior controllo dei fattori di progressione del danno renale, sulla scorta dei risultati degli studi di intervento intensivo, abbia prodotto dei cambiamenti nella prevalenza delle diverse forme anatomiche che sottintendono la nefropatia diabetica nel diabete di tipo 2, con preponderanza della macroangiopatia rispetto alla microangiopatia. Ciò è in linea con il fatto che, nello studio RIACE, i livelli di HbA_{1c} e la prevalenza di retinopatia correlarono in maniera indipendente con la forma albumi-

nurica, ma non o in misura minore, rispettivamente, con quella non albuminurica di CKD.

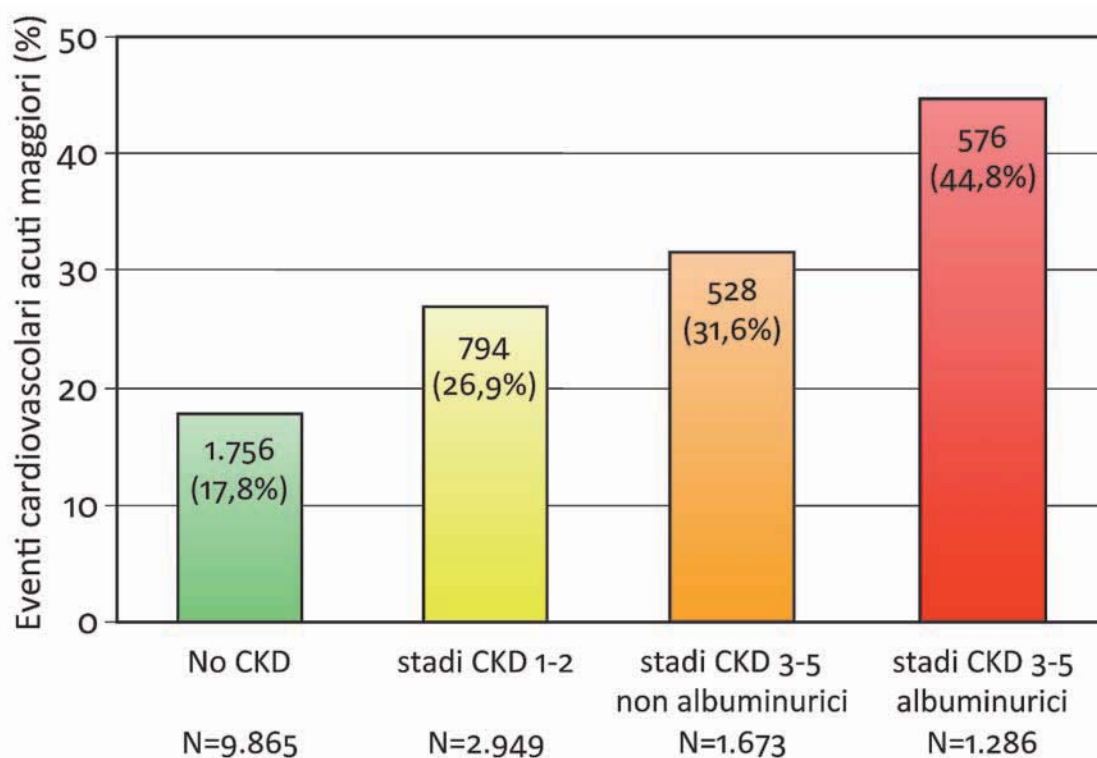
In considerazione della elevata prevalenza di nefropatia diabetica non albuminurica nei pazienti diabetici di tipo 2 in Italia, è di fondamentale importanza stimare l'eGFR, usando una formula basata sulla creatinemia, in tutti i pazienti diabetici a prescindere dai livelli di albuminuria, come raccomandato dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. Nonostante ciò, il rapporto 2015 dell'Osservatorio ARNO ha rivelato che, nel 2014, il dosaggio della creatinemia era stato eseguito solo nel 63% degli oltre 500.000 pazienti diabetici studiati (14).

NEFROPATIA DIABETICA E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Riguardo alla relazione tra CKD e malattia CV, lo studio RIACE (20) ha evidenziato un'associazione indipendente degli eventi cardiovascolari con il solo eGFR ridotto (CKD di stadio ≥ 3 non albuminurica); tale associazione era maggiore rispetto a quella con la sola albuminuria (CKD di stadio 1-2), e minore rispetto a quella con entrambe le alterazioni (CKD di stadio ≥ 3 albuminurica), a indicare un rischio CV significativo associato al fenotipo clinico non albuminurico (Figura 2). Peraltro, è interessante notare come la riclassificazione dei pazienti diabetici mediante l'equazione CKD-EPI rispetto alla formula dello studio MDRD abbia portato ad una migliore definizione del rischio CV associato alla CKD in questi soggetti, in quanto gli individui che passavano dallo stadio 3 allo stadio 2 oppure 0 (eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m², con o senza albuminuria, rispettivamente) avevano un rischio più basso e quelli che passavano dallo stadio 3 allo stadio 4 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) avevano un rischio più alto, rispettivamente, dei soggetti che risultavano in stadio 3 con entrambe le formule (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) (4).

Inoltre, gli eventi cardiovascolari sono risultati significativamente associati con la CKD di stadio ≥ 3 e con la micro o la macroalbuminuria, ma non con l'eGFR "subnormale" (60-89 mL/min/1,73 m²) o la cosiddetta "low albuminuria" (10-29 mg/die), sebbene la soglia sia risultata essere a valori di eGFR (eGFR < 78 mL/min/1,73 m²) e albuminuria (≥ 10.5 mg/die) compresi in questi range (20). Questi risultati sono in accordo con i dati della coorte del NHANES III, che mostrano come

Figura 2 ♦ Prevalenza di eventi cardiovascolari acuti maggiori in base al fenotipo di CKD nella coorte di pazienti italiani con diabete di tipo 2 dello studio RIACE [modificato da 5].



sia l'incremento dell'albuminuria che la riduzione dell'eGFR siano associati con un aumentato rischio di malattia CV e con la mortalità in generale (21). Una recente meta-analisi ha confermato che sia l'albuminuria sia l'eGFR <60 mL/min/1,73 m² sono predittori indipendenti di mortalità, indicando, inoltre, che queste due anomalie esercitano un effetto moltiplicativo sul rischio di morte, senza evidenza di interazione (22). Nello studio Casale di Monferrato gli individui con un ridotto eGFR e senza albuminuria avevano un rischio di malattia CV minore rispetto ai soggetti albuminurici con eGFR conservato (23). Tuttavia, i pazienti con diabete di tipo 2 ed una modesta riduzione del GFR (45-89 mL/min/1,73m²) mostravano un aumento della mortalità CV dopo 6 anni di follow-up che risultava indipendente dalla albuminuria (24). Infine, l'analisi combinata degli studi prospettici "Gargano Mortality Study" e "Foggia Mortality Study", su un totale di 1.758 pazienti diabetici di tipo 2, ha confermato un più elevato rischio di mortalità nei pazienti con eGFR ridotto, albuminurici e non (25).

Nello studio RIACE (20), gli eventi coronarici sono risultati associati in maniera predominante con l'eGFR ridotto, mentre gli eventi cerebrovascolari e gli eventi periferici mostravano una più significativa associazione con i fenotipi albuminurici di CKD, a indicare che la relazione tra disfunzione renale e malattia CV presenta una specificità di distretto vascolare. In particolare, la stretta relazione tra eventi coronarici ed eGFR ridotto, in un'analisi trasversale quale è lo studio RIACE, può anche riflettere la natura bidirezionale delle interazioni tra cuore e rene nel contesto della sindrome cardiorenale, per cui una disfunzione cardiaca può causare un progressivo deterioramento dell'eGFR, oltre che, ovviamente, una disfunzione renale favorire l'aterosclerosi coronarica. Quest'ultimo scenario è in accordo con l'ipotesi che il fenotipo non albuminurico sottenda un quadro più macroangiopatico che microangiopatico ed anche con il ruolo della disfunzione renale nel promuovere la calcificazione vascolare.

Infine, sempre nello studio RIACE (26), l'ipertensione resistente, definita come valori pressori non a target (>130/80 mmHg) con 3 agenti anti-ipertensivi è stata riscontrata in 2.363 individui, ovvero il 15% dell'intera coorte, il 17.4% dei pazienti ipertesi e il 21.2% di quelli in trattamento.

ESRD

I dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (27) riferiti all'anno 2013 e precedenti dimostrano che, dopo una flessione nel periodo 2005-2008, si è osservato un nuovo incremento di incidenza di ESRD a livello nazionale probabilmente per effetto dell'aumento di alcune delle cause principali di CKD/ESRD, tra cui il diabete. Il tasso di incidenza della ESRD in Italia (160 per milione di popolazione, pmp) è, peraltro, inferiore a quello di altri paesi occidentali. L'incidenza varia fra le regioni d'Italia da un minimo di 130 pmp in Alto Adige ad un massimo di 213 pmp in Sicilia. La fascia d'età maggiormente colpita è quella oltre i 70 anni.

I dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (27) riferiti all'anno 2010 mostrano come tra le cause primarie di ESRD incidente in Italia, il diabete sia la terza (20.08%, con un picco tra i 60 e i 69 anni) dopo le patologie vascolari (21.6%) e le cause ignote (24.93%) che nel nostro paese sono ancora indicate in un'elevata percentuale di casi e probabilmente comprendono una quota elevata di pazienti diabetici, soprattutto di tipo 2, nei quali è più difficile attribuire il danno renale al diabete piuttosto che alla coesistente ipertensione. Inoltre, il contributo del diabete alla ESRD in Italia è in aumento e la percentuale di pazienti con nefropatia diabetica o con diabete come co-morbilità che hanno iniziato un trattamento dialitico per ESRD è cresciuta dal 19% nel 1999 al 27% nel 2009. I dati del Registro indicano, pertanto, che l'Italia si sta progressivamente allineando ad altri paesi dove il diabete è già da anni la prima causa di ESRD (27).

In Italia, circa l'86% dei pazienti con ESRD viene trattato con emodialisi e solo il restante 14% con dialisi peritoneale. Il trapianto di rene viene effettuato soprattutto nei pazienti tra 25 e 44 anni e tra 45 e 64 anni, mentre non viene impiegato nei soggetti con età <25 o >75 anni di età. Nei diabetici, l'emodialisi rimane l'opzione preferita, ma si riscontra un maggior ricorso al trapianto (20% dei casi vs 8% nei non diabetici). Il trapianto è per lo più limitato a pazienti con diabete di tipo 1 in dialisi o anche in pre-dialisi, e spesso, ma non sempre, associato a trapianto di pancreas o di isole, combinato, se gli organi provengono da un unico donatore, o separato, con il rene trapiantato prima del pancreas.

I pazienti in ESRD e trattamento dialitico presentano un'elevata mortalità, soprattutto CV. È noto che età e diabete sono fra i principali fattori di rischio per la sopravvivenza con ESRD. Infatti, i pazienti con ESRD dovuta a diabete e con età maggiore di 65 anni hanno una sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti non diabetici e con età inferiore ai 65 anni.

La ridotta sopravvivenza del soggetto diabetico in terapia sostitutiva appare particolarmente evidente quando paragonata a quella dei pazienti con ESRD da glomerulonefriti o da causa congenita o ereditaria. Infatti, la sopravvivenza al settimo anno dall'inizio della dialisi si riduce al 25% nei soggetti diabetici, contro il 70% nei pazienti con ESRD congenita, ereditaria e da glomerulonefriti. È, tuttavia, importante sottolineare che, nonostante il progressivo e significativo aumento dei due principali fattori di rischio per la sopravvivenza, l'età avanzata ed il diabete, in Italia la mortalità ad un anno del paziente in dialisi è rimasta sostanzialmente stabile nel periodo dal 1999 al 2009 (27).

CONCLUSIONI

La nefropatia diabetica è un fattore di rischio CV indipendente ed un'importante causa di ESRD, con un'incidenza complessiva che è tornata ad aumentare dopo una transitoria deflessione. Pertanto, la nefropatia diabetica è una complicanza cronica del diabete con un elevatissimo e crescente impatto sia sanitario che socio-economico.

La progressiva riduzione della prevalenza e la possibilità di regressione della micro e macroalbuminuria, presumibilmente dovute al crescente impiego di bloccanti del RAS, e la sostanziale stabilità della mortalità dei pazienti con ESRD in terapia sostitutiva sono, peraltro, dati positivi che attestano l'efficacia di una sempre più appropriata gestione della complicanza. Tuttavia, in termini di qualità della cura, la frequenza dello *screening* della microalbuminuria e la percentuale di utilizzo dei bloccanti del RAS nei pazienti con micro/macroalbuminuria sono ancora insoddisfacenti, così come la determinazione dei livelli di creatinina sierica. Di conseguenza, una migliore implementazione sul territorio nazionale delle raccomandazioni fornite degli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito potrebbe avere ulteriori effetti migliorativi, in particolare sulla nefropatia diabetica albuminurica, e consentire di identificare tempestivamente i soggetti con la forma non albuminurica. Infatti, la dimostrazione, fornita dallo studio RIACE, che la nefropatia diabetica non albuminurica rappresenta in Italia la forma prevalente di CKD nel soggetto con diabete di tipo 2 e si associa ad un aumentato rischio coronarico evidenzia l'importanza di uno *screening* periodico rivolto non solo all'albuminuria, ma anche alla funzionalità renale. La valutazione combinata di albuminuria e eGFR consente altresì una più precisa stadiazione e valutazione prognostica del paziente diabetico con danno renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137-147.
2. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
3. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 2014; 51: 905-915.
4. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, Penno G; RIACE Study Group. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 815-822.
5. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011; 29: 1802-1809.
6. DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanita* 2001; 37: 289-296.
7. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 2004; 27: 398-406.
8. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Borra M, Calvi V, D'Errico N, Deambrogio P, Pagano G. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 43-47.
9. Bryson CL, Ross HJ, Boyko EJ, Young BA. Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and

- Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 720-726.
10. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust* 2006; 185: 140-144.
 11. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, Ceriello A, Russo G, Nicolucci A, Giorda C, Viazzi F, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 657-662.
 12. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf.
 13. http://www.aemmedi.it/pages/annali_amd.
 14. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2015. Volume XXIII - Collana "Rapporti ARNO", Cineca, Casalecchio di Reno (Bologna), 2015.
 15. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, Heinze G, Tripepi G, Oberbauer R. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(Suppl 4): iv113-iv118.
 16. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
 17. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 2009; 32: 1497-1502.
 18. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-1821.
 19. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1536-1543.
 20. Solini S, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, Trevisan R, Vedovato M, Cignarelli M, Andreozzi F, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 143-149.
 21. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1226-1234.
 22. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
 23. Bruno G, Merletti F, Bargerò G, Novelli G, Melis D, Soddu A, Perotto M, Pagano G, Cavallo-Perin P. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007; 50: 941-948.
 24. Bruno G, Barutta F, Landi A, Cavallo Perin P, Gruden G. NT-proBNP linking low-moderately impaired renal function and cardiovascular mortality in diabetic patients: the population-based Casale Monferrato Study. *PLoS One* 2014; 9: e114855.
 25. De Cosmo S, Lamacchia O, Pacilli A, Fariello S, Pinnelli S, Fontana A, Di Mauro L, Cignarelli M, Trischitta V. Normoalbuminuric renal impairment and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014; 51: 687-689.
 26. Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Arosio M, Baroni MG, Penno G, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens* 2014; 32: 2401-2410.
 27. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. <http://www.sin-italy.org>.

Il problema ipertensione nel diabete

Giuseppe Penno, Monia Garofolo, Edoardo Vitolo, Anna Solini

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa*

INTRODUZIONE

Il diabete mellito colpisce l'8.3% della popolazione mondiale. Si stima che, attualmente, al mondo vi siano circa 387 milioni di diabetici, che diventeranno più di 550 milioni nel 2035 (1); a questi vanno aggiunti circa 300 milioni di persone con alterata tolleranza glucidica ad elevato rischio di sviluppare diabete (1). Tra i soggetti con diabete di tipo 2 (DMT2), più del 90% dell'intera popolazione diabetica, il rischio cardiovascolare è doppio rispetto a quello della popolazione non diabetica (2). L'incidenza di ipertensione essenziale nei pazienti con DMT2 è almeno due volte maggiore che nei soggetti non diabetici; infatti, circa il 70% dei pazienti con DMT2 presenta elevati valori pressori (più di 280 milioni di diabetici in tutto il mondo) e l'associazione di diabete ed ipertensione è causa di gran parte dell'eccesso di eventi cardiovascolari. Anche l'incidenza di ipertensione arteriosa, una condizione che interessa il 20% della popolazione adulta, è in progressivo aumento. L'ipertensione è il più importante fattore di rischio di morte e disabilità in tutto il mondo, interessa circa un miliardo di persone ed è causa di circa 9.4 milioni di morti ogni anno (3). Inoltre, circa il 50% dei soggetti ipertesi ha iperinsulinemia o alterata regolazione glucidica, ed è quindi ad alto rischio di DMT2.

Nella popolazione generale, studi prospettici descrivono una associazione lineare tra pressione arteriosa (PA) ed eventi vascolari fino a valori di 115/75 mmHg, senza soluzione di continuità. Questa associazione è presente nelle diverse popolazioni, negli uomini e nelle donne, in tutte le età comprese tra 40 e 89 anni, nelle diverse etnie, in soggetti con e senza pregressa patologia cardiovascolare. In particolare, una associazione simile, lineare e continua, è stata confermata con le complicanze microvascolari e cardiovascolari del diabete.

IMPATTO DEL TRATTAMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: UN PERCORSO ATTRAVERSO LE PIÙ RECENTI META-ANALISI

La più recente meta-analisi degli studi di intervento con antipertensivi (123 studi; 613,815 partecipanti) conferma che la riduzione della pressione riduce il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità indipendentemente dai valori basali di pressione sistolica (PAS) e indipendentemente da un ampio spettro di comorbidità (4). La meta-regressione ha dimostrato riduzioni del rischio relativo (RR) di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), eventi cerebrovascolari, scompenso cardiaco e mortalità per tutte le cause e una riduzione marginale di eventi coronarici e insufficienza renale proporzionali alla ampiezza della riduzione dei livelli di PA. Per ogni riduzione di 10 mmHg di PAS si riduce il rischio di MACE, malattia coronarica, ictus e insufficienza cardiaca, con una riduzione del 13% nella mortalità per qualsiasi causa. Riduzioni del rischio proporzionalmente simili (per ogni 10 mmHg di riduzione della PAS) sono state osservate per tutti gli eventi sia negli studi con più alti livelli basali di PAS che in quelli con più bassi valori basali di PAS, compresi gli studi con valori ba-

sali di PAS <130 mmHg. Diminuire la pressione sistolica di 10 mmHg, perciò, riduce gli eventi coronarici (fatali e non fatali) del 17% e gli eventi cerebrovascolari del 27%, indipendentemente dai livelli della PAS basale ed in assenza di aumento di mortalità per cause non vascolari. Per analoghe differenze nei valori pressori, sono attese, in base alle osservazioni epidemiologiche, riduzioni del 20-25% negli eventi coronarici e del 30-35% nell'incidenza degli eventi cerebrovascolari, non molto diverse da quelle associate al trattamento. Non vi era inoltre evidenza che la riduzione del rischio di MACE o degli altri outcomes fosse influenzata dalla presenza o dalla assenza al basale di patologia cardiovascolare (o di patologia coronarica). Queste osservazioni - l'efficacia della riduzione della PAS a valori <130 mmHg e l'effetto proporzionalmente simile nelle popolazioni ad elevato rischio - sono in accordo e ampliano i risultati dello studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (5). Infatti, nello studio SPRINT (9,361 soggetti non diabetici con PAS \geq 130 mmHg ed elevato rischio cardiovascolare) portare la PAS a 121 mmHg rispetto a 135 mmHg riduce il rischio di MACE del 25% e la mortalità per tutte le cause del 27%. Inoltre l'HR per MACE è simile nei soggetti con PAS basale \geq 145 mmHg (-17%) rispetto a quelli con PAS basale compresa tra 132 e 145 mmHg (-23%) o PAS basale <132 mmHg (-30%) (5).

Tornando alla meta-analisi di Ettehad e coll. (4), stratificando per la presenza di malattia renale cronica (CKD), la riduzione del rischio di MACE era maggiore nei soggetti senza CKD rispetto a quelli con CKD. Analogamente, stratificando per la presenza di diabete, la riduzione del rischio di MACE era significativamente maggiore nei soggetti senza diabete rispetto a quelli con diabete (4). Altrettanto recenti revisioni della letteratura e meta-analisi sono state dedicate alla popolazione con diabete (5-7).

Nella meta-analisi di Emdin e coll. (6), condotta su 40 trials con oltre 100,000 partecipanti, per ogni riduzione di 10 mmHg di PAS è stata registrata una riduzione significativa di MACE (-11%) sovrapponibile a quella riportata dalla meta-analisi di Ettehad e coll. (4). Inoltre sono state osservate riduzioni significative negli eventi coronarici (-12%) e cerebrovascolari (-27%), nello scompenso cardiaco (-16%), nella retinopatia (-13%), nell'albuminuria (-17%), nonché nella mortalità per tutte le cause (-13%) (6). In questa meta-analisi dedicata al diabete, riduzioni di 10 mmHg della PAS sono associate ad una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari negli studi che includono pazienti con PAS basale \geq 140 mmHg rispetto agli studi che includono pazienti con PAS basale <140 mmHg, e negli studi in cui i livelli di PAS raggiunti erano \geq 130 mmHg rispetto a quelli in cui i livelli di PAS raggiunti erano <130 mmHg, ma con le rilevanti eccezioni di stroke, retinopatia e albuminuria per cui gli effetti sugli outcome sono indipendenti sia dai valori basali di PAS che dai valori raggiunti con il trattamento.

Cheng e coll. (7) hanno esplorato gli effetti degli ACE-inibitori (ACEi) e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) sulla mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari in pazienti con DM. Questa meta-analisi dimostra che gli ACE-inibitori, confrontati con il placebo o con altri trattamenti attivi, riducono in maniera significativa la mortalità per tutte le cause (-13%), la mortalità per cause cardiovascolari (-17%), gli eventi cardiovascolari maggiori (-14%) compresi l'infarto del miocardio (-21%) e lo scompenso cardiaco (-19%); gli ARB riducono solo lo scompenso cardiaco (-30%) (7). Tuttavia non tutti i dati sono concordi, e la stessa meta-analisi di Emdin e coll. (6) riporta che, nel confronto con tutti gli altri trattamenti attivi, sono gli ARB e non gli ACEi a ridurre significativamente non solo lo scompenso cardiaco (-39%) ma anche la mortalità per tutte le cause (-19%). Infine, la meta-analisi di Palmer e coll. (8) ha esplorato in 157 studi comprensivi di più di 40,000 partecipanti, l'efficacia e la sicurezza delle varie classi di antipertensivi nella popolazione con diabete (principalmente DMT2) e malattia renale cronica (CKD). Nessuna classe di farmaci è risultata efficace nel migliorare l'aspettativa di vita dei pazienti con DMT2 e CKD. D'altra parte, il trattamento con ARB (-23%), quello con la combinazione di ACEi e ARB (-38%) e, marginalmente, il trattamento con ACEi (-29%) o con inibitori dell'endotelina (-29%) sono risultati i più efficaci nel ridurre il rischio di ESRD. La probabilità di regressione dell'albuminuria è risultata associata ad ogni trattamento che includeva il blocco del RAS, con particolare efficacia del doppio blocco del RAS, ma anche delle combinazioni ACEi-diuretico e ARB-calcio-antagonista (8). I benefici, soprattutto quelli del doppio blocco del RAS, devono essere bilanciati verso i potenziali rischi di ipertassiemia e IRA.

Più recentemente un'altra meta-analisi (19 trial, quasi 45,000 partecipanti) ha esplorato più direttamente gli effetti del trattamento intensivo della pressione arteriosa sugli outcomes cardiovascolari e renali (9), suggerendo che il trattamento intensivo offre una protezione vascolare superiore rispetto al trattamento standard, essendo associato a riduzioni significative dell'incidenza di MACE (-14%), infarto del miocardio (-13%), ictus (-22%), albuminuria (-10%) e progressione

di retinopatia (-19%), senza effetti significativi su scompenso cardiaco, mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause o ESRD. Nei pazienti ad elevato rischio, in particolare quelli con diabete (ma non quelli con CKD), l'efficacia del trattamento intensivo – risultati di ACCORD compresi (10) – è risultata anche più evidente (MACE, -17%). Infine, ancor più recentemente, con una nuova meta-analisi (49 trial, più di 73,000 partecipanti), Brunstrom and Carlberg (11) suggeriscono che gli effetti del trattamento antipertensivo nel paziente con diabete può dipendere dai livelli basali di PAS (dato del resto già presente nella meta-analisi di Emdin e coll. (6)). Per i pazienti con PAS basale >150 mmHg, il trattamento riduce, per esempio, la mortalità cardiovascolare del 25% e l'ESRD del 18%; per i pazienti con PAS 140-150 mmHg, la mortalità per tutte le cause è ridotta del 13%, per i pazienti con PAS <140 mmHg, l'ulteriore trattamento potrebbe aumentare la mortalità totale del 15%. In tutti i casi, anche questa meta-analisi mette in evidenza la necessità di trattare i pazienti con DM con PAS >140 mmHg per ottenere un miglior controllo pressorio.

È verosimile che l'insieme delle informazioni disponibili possa indurre una revisione delle linee guida sulla pressione arteriosa da parte dell'American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) e che nuovi e più bassi "target" possano essere proposti per la popolazione generale, e forse anche per la popolazione con DM. Per quest'ultima popolazione, la più recente revisione delle linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) (12) ha ad oggi confermato la posizione del Joint National Committee (JNC) 8: target di pressione sistolica <140 e di diastolica <90 mmHg; target più ambiziosi (<130 e <80 mmHg) possono essere indicati in pazienti particolari, quali soggetti giovani, albuminurici, pazienti con ipertensione e altri fattori di rischio cardiovascolare.

IL PROBLEMA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL DIABETE IN ITALIA

Il 70-80% dei pazienti con DMT2 presenta elevati valori pressori. Osservazioni condotte in Italia su ampie casistiche confermano questi dati: nella coorte dello studio RIACE (quasi 16,000 pazienti afferenti a 19 centri diabetologici), la prevalenza dell'ipertensione (PA >130/80 mmHg e/o trattamento con antipertensivi) è risultata del 85.9%. L'82.3% degli ipertesi era in trattamento farmacologico, il 73.1% dell'intera coorte (13). Dati osservazionali provenienti dagli annali dell'Associazione Medici Diabetologi e basati su un campione di 116,777 pazienti con DMT2 (56.7% maschi) riportano come il 74.2% dei pazienti siano in trattamento con farmaci antipertensivi e, in particolare, il 63.6% con ACEi e/o ARB (14). I dati dell'Osservatorio Arno Diabete 2015 hanno valutato il profilo assistenziale della popolazione italiana con diabete mellito su un campione di 549,735 soggetti (50.8% maschi) (15). Erano trattati con antiipertensivi 396,524 soggetti, pari al 72.4% dell'intera coorte (M: 73.1%; F: 71.7%). La spesa media per trattato era di 176 Euro, quella pro capite di 127 Euro. È trattato con ipolipidemizzanti il 48.4% della popolazione (M: 51.6%; F: 45.4%), con antiaggreganti piastrinici il 34.5% (M: 37.3%; F: 31.6%).

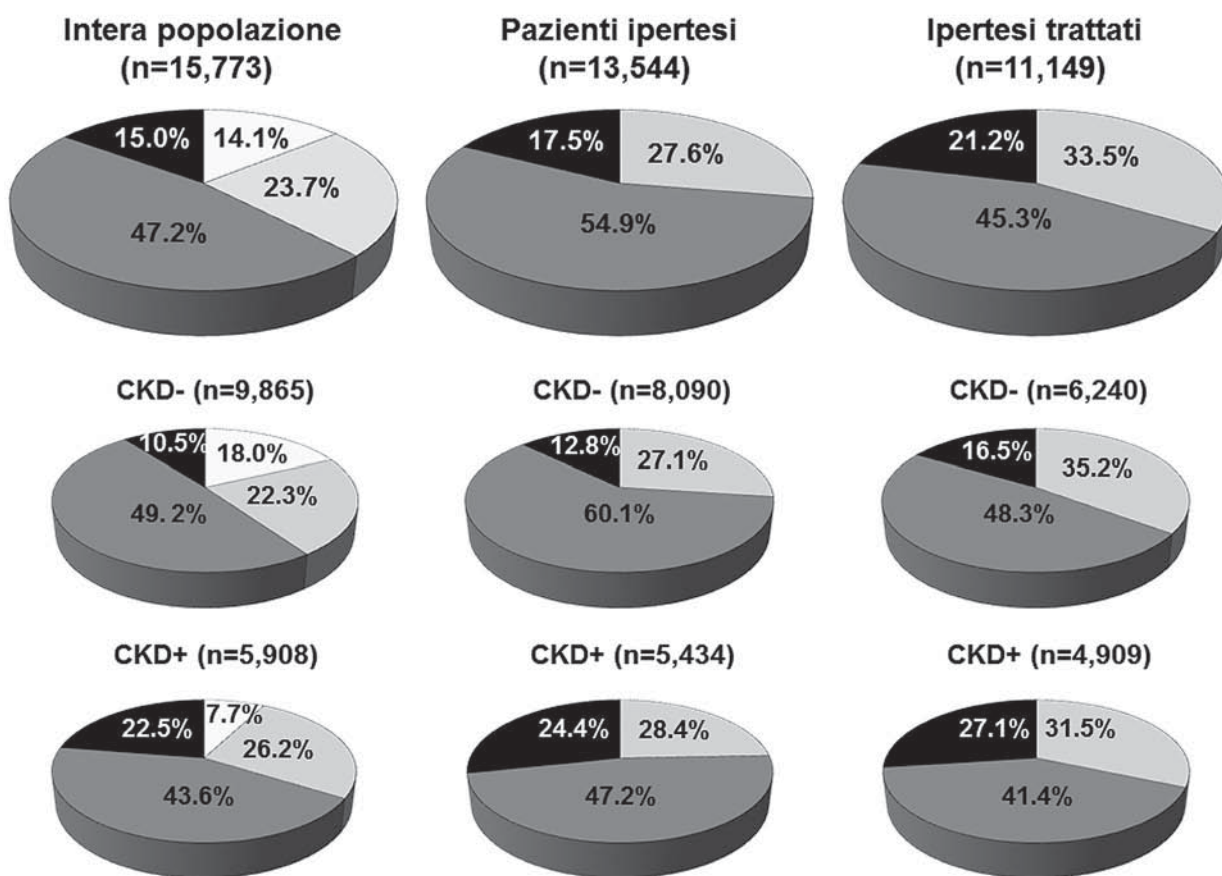
L'ipertensione è molto comune nei soggetti anziani; in Italia la prevalenza di questa condizione nei pazienti con DMT2 di età superiore ai 75 aa è superiore al 90%. Nello studio RIACE, la prevalenza di ipertensione è risultata del 58.5% nei DMT2 con età ≤45 anni, 78.8% tra 46 e 60 anni, 88.8% tra 61 e 75 anni e 92.3% nei soggetti con età ≥75 anni. L'impatto della elevata PA, soprattutto della PAS, sulla morbilità e mortalità CV nell'anziano è significativo, ed un buon controllo della PA garantisce sicuri benefici clinici anche in pazienti di età avanzata. Una recente analisi costo-beneficio mostra che l'implementazione delle linee guida per il trattamento dell'ipertensione del 2014 negli adulti USA con età compresa tra i 35 e i 74 anni potrebbe potenzialmente prevenire (prevenzione primaria + secondaria) 56,000 eventi cardiovascolari e 13,000 morti l'anno, a fronte anche di un significativo risparmio di denaro (16). L'intervento è risultato "cost-effective" anche nella fascia di età tra 60 e 74 anni, anche a fronte di una aumentata frequenza di effetti collaterali. È però vero che l'ipotesi di una curva a J che traccia i rapporti tra PA associata all'intervento e outcome cardiovascolari e il cui significato clinico potrebbe accentuarsi con l'invecchiamento, deve indurre a personalizzare accuratamente i target di PA nel paziente anziano fragile, evitando trattamenti troppo aggressivi. Infatti questi pazienti presentano un quadro clinico complesso e di difficile gestione. L'alto rischio cardiovascolare conferito dai meccanismi associati all'aumentata stiffness arteriosa (spesso espressione di ipertensione sistolica isolata), la variabilità pressoria, la frequente coesistenza di neuropatia (ipotensione ortostatica, elevato rischio di cadute, mancato calo pressorio notturno) è ulteriormente aumentato dalla frequente presenza di una funzione renale ridotta, che di per sé amplifica la fragilità dell'anziano, ancora attraverso la variabilità pressoria,

la comparsa di iponatremia durante le diete iposodiche, la marcata vulnerabilità alle riduzioni, anche piccole, della volemia (17). Quindi è necessario trovare un equilibrio tra il trattare adeguatamente il diabetico iperteso anziano e il non applicare schemi terapeutici rigidi e troppo aggressivi, atteggiamento che potrebbe risultare inutile, se non controproducente. Per quanto riguarda il paziente anziano, vi è infatti generale accordo su target meno ambiziosi e personalizzati nell'anziano diabetico rispetto alla popolazione diabetica generale, cioè valori <150/90 mmHg oltre i 75 anni, con possibili eccezioni, ma mai inferiori a 140/90 mmHg.

L'ipertensione resistente

Un aspetto da sottolineare riguarda la prevalenza della ipertensione resistente (RH) e i suoi rapporti con la malattia renale cronica (18). In una coorte di ipertesi non diabetici reclutati in 47 centri riconosciuti dalla Società Italiana di Iper-tensione, la prevalenza di RH è risultata dell'8.2% (19); gli RH erano più anziani e presentavano più elevati BMI e circonferenza vita. Lo studio RIACE, una delle coorti più ampie di DMT2 su cui siano state condotte questo tipo di osservazioni, ci indica una prevalenza di RH del 15% nella intera coorte e del 17.4% tra i DMT2 ipertesi (Figura 1). I portatori di RH sono più anziani, più frequentemente donne, hanno più elevata circonferenza vita, hanno una ridotta funzionalità renale ed una più alta prevalenza di malattia renale cronica e retinopatia di grado avanzato; la relazione con le complicanze macrovascolari appare meno chiara (13).

Figura 1 ♦ Studio RIACE: prevalenza di normotesi (settore bianco), di ipertensione non resistente (settore grigio chiaro), di ipertensione non controllata (settore grigio scuro) e di ipertensione resistente (settore nero) nell'intera coorte del RIACE (a sinistra), tra gli ipertesi (al centro) e tra gli ipertesi trattati (a destra) in toto e dopo stratificazione per assenza (CKD-) o presenza (CKD+) di malattia renale cronica (13).



I target

Che cosa raccomandano le attuali linee guida? Le più recenti linee guida diffuse dalla Società Europea dell'Iperensione e dalla Società Europea di Cardiologia (ESH/ESC), pubblicate nel 2013, raccomandano un target di PAS <140 mmHg in tutti i diabetici, con qualche distinguo in relazione all'età, e una PAD <85 mmHg. Rispetto al Joint National Committee (JNC) 7, il JNC 8, pubblicato anch'esso nel 2013, ha spostato i target pressori per i pazienti diabetici da <130/80 mmHg a <140/90 mmHg; tale "rilassamento" dei target pressori è stato recepito dall'American Diabetes Association, che lo conferma anche nelle più recenti linee guida, pubblicate nel gennaio 2016 (12). D'altra parte, convincente sembra essere una recente meta-analisi di 19 trials di durata superiore a 6 mesi condotti tra il 1950 e il 2015 (9). La media della PA raggiunta dai pazienti trattati in modo intensivo era 133/77 verso 140/81 mmHg, e a questi valori di PA si associavano migliori outcomes cardiovascolari e renali (albuminuria); inoltre, il beneficio era più evidente nei soggetti diabetici o con peggiore profilo di rischio CV. Queste osservazioni potrebbero sollecitare una nuova revisione dei target pressori per le popolazioni ad elevato rischio e, in particolare, per la popolazione diabetica, come da molti auspicato (1, 9).

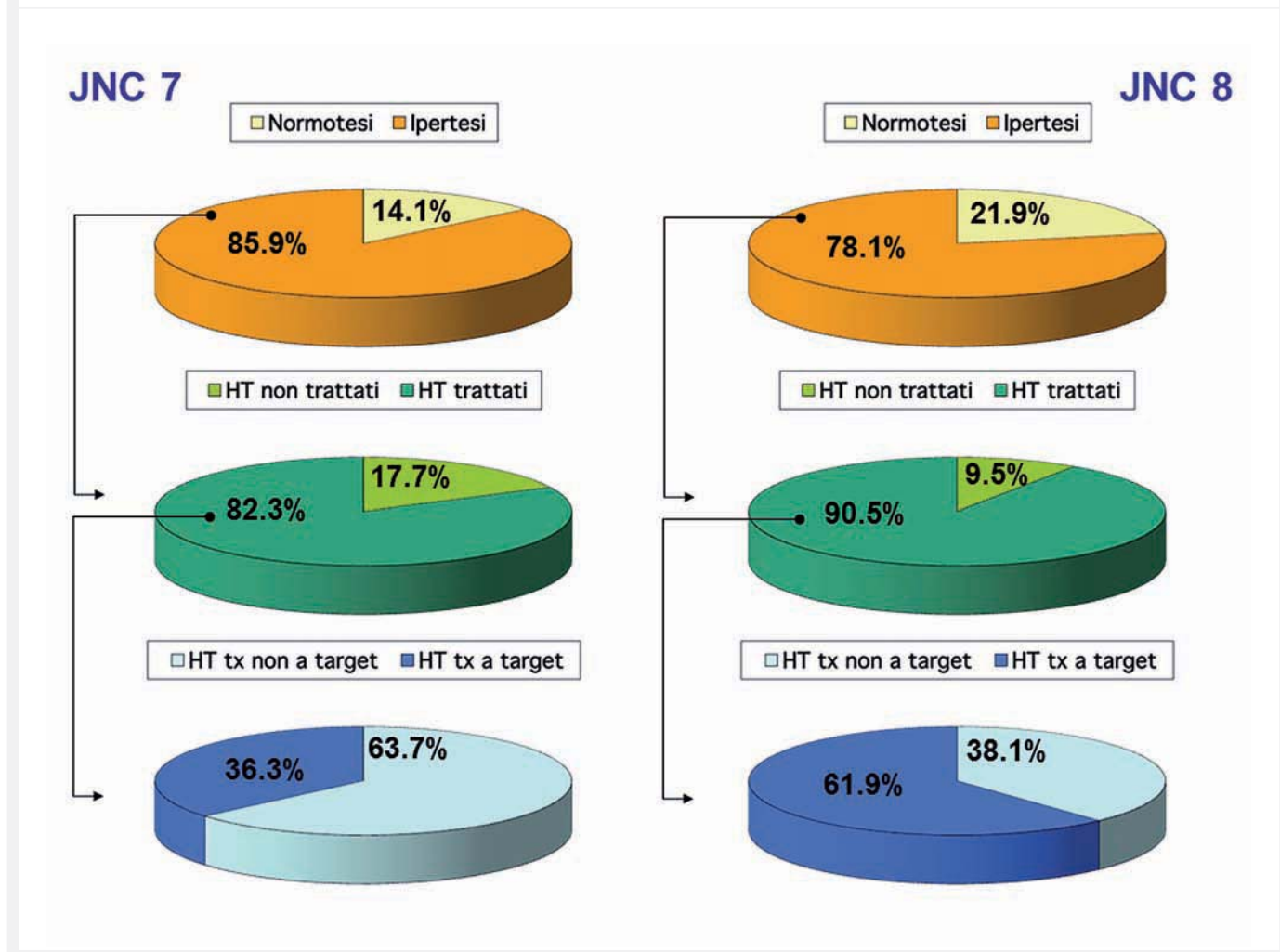
Può essere di un qualche interesse, a questo punto, rivalutare in base ai cut-off JNC8 la prevalenza di ipertensione, del trattamento anti-ipertensivo e del raggiungimento dei target pressori nei pazienti con DMT2 del RIACE. In base ai criteri del JNC7: 6.854 pazienti (43.5%) avevano pressione sistolica <130 mmHg, 11.537 (73.1%) avevano pressione diastolica <80 mmHg e 6.276 (39.8%) pressione <130/80 mmHg; 2.228 pazienti erano normotesi (14.1%), 13.545 ipertesi (85.9%), di cui 11.150 trattati (l'82.3% degli HT) e 4.048 trattati a target (36.3% dei trattati). In base ai criteri del JNC8, 10.502 soggetti (66.6%) erano a target per la sistolica (<140 mmHg; +23.1%), 14.860 (94.2%) per la diastolica (<90 mmHg; +21.1%) e 10.361 (65.7%) per entrambe (<140/90 mmHg; +25.9%); 3.458 soggetti erano normotesi (21.9%, +7.8%), 12.315 ipertesi (78.1%), 11.150 trattati (90.5% degli HT) e 6.903 trattati a target (61.9% dei trattati) (Figura 2). Questa analisi dello studio RIACE riporta quindi che lo spostamento dei target pressori da <130/80 mmHg (JNC7) a <140/90 mmHg (JNC8) muove la percentuale dei pazienti con DMT2 a target per la pressione arteriosa dal 39.8 al 65.7%. La prevalenza di malattia cardiovascolare o coronarica era significativamente più alta ($p < 0,001$) nei soggetti ipertesi-trattati a target per JNC7 (31.4% e 23.5%, rispettivamente) che negli ipertesi-trattati a target solo per JNC8 (27.6% e 19.6%, rispettivamente) e negli ipertesi-trattati non a target (26.3% e 16.1%), probabilmente per un "effetto di indicazione". Sebbene sia ovviamente più facile raggiungere i target del JNC8, non si può escludere che un approccio meno aggressivo si traduca in valori pressori più elevati soprattutto nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, che potrebbero ricavare dal trattamento intensivo della PA un beneficio maggiore (1, 9).

L'aderenza alla terapia

Nella pianificazione di un trattamento efficace dell'ipertensione del paziente con diabete, va considerato che, al contrario di quanto accade per il controllo metabolico, non sembra esistere una "memoria pressoria": la sospensione del trattamento antipertensivo vanifica rapidamente i benefici precedentemente ottenuti in termini di riduzione del rischio cardiovascolare; vi è quindi necessità di mantenere costante nel tempo il controllo dei valori pressori. Un altro aspetto non sufficientemente considerato, ma che invece deve crescere in importanza, è la precocità con cui il trattamento viene instaurato. Analizzando ancora una volta la casistica dello studio RIACE, sia applicando i vecchi criteri del JNC7 che i più recenti, la prevalenza dei pazienti diabetici a target per la PAS è sempre inferiore al 70% (vedi sopra); le cause principali di questo stato di cose sono la inerzia terapeutica del medico e la scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente; quest'ultima è probabilmente anche la causa principale della ipertensione resistente, una patologia che - in questa ottica - appare, quindi, sovrastimata. Nella pratica clinica, il problema è, naturalmente, rappresentato dalla difficilissima identificazione dei pazienti scarsamente complianti.

Un piccolo ma interessante studio ha recentemente effettuato il monitoraggio terapeutico in 56 pazienti in cui tutti i farmaci antipertensivi erano stati titolati alla dose massimale o sub-massimale. Oltre la metà (54%) di questi pazienti non aveva una buona aderenza al trattamento; più in dettaglio, il 32% di essi aveva livelli non misurabili di qualunque farmaco antipertensivo nelle urine, e il 22% aveva almeno un farmaco non misurabile (20). Questa non aderenza, però, è correggibile, ed interventi mirati di "counseling" riducono in modo significativo sia la PAS che la PAD. Vale quindi la pena interrogarsi sulle possibili cause della scarsa aderenza, riconducibili al paziente, al medico, al sistema sanitario, e vedere se e dove è possibile effettuare un intervento correttivo.

Figura 2 ♦ Studio RIACE: prevalenza dell'ipertensione arteriosa, dei trattati per ipertensione e dei trattati a target in 15.773 soggetti con DMT2; cut-off JNC7 verso JNC8.



Le cause di scarsa compliance riconducibili al paziente possono essere: la asintomaticità della malattia, i convincimenti personali su cosa significhi avere una patologia cronica asintomatica, la mancanza di riferimenti adeguati, la complessità del trattamento, gli effetti collaterali dei farmaci, le dimenticanze. Le cause attribuibili al medico sono, anche qui, opinabili convinzioni personali, mancanza di conoscenza, indisponibilità di tempo, comunicazione insoddisfacente con il paziente; al sistema possono essere attribuite la scarsità di accesso alle cure e i costi. Va però sottolineato come gli ultimi due punti, nel nostro Paese, non rappresentino ad oggi un problema.

Cosa si può fare per migliorare questo quadro? Si dovrebbero investire energie e risorse nello sviluppo di un efficiente sistema integrato che promuova e sostenga l'uso dei misuratori di PA a domicilio, una serie di dispositivi per una attività fisica personalizzata e mirata al miglioramento del controllo pressorio, l'uso di algoritmi computerizzati per il monitoraggio dei pazienti. Il paziente, individuato dal personale infermieristico, dovrebbe poi essere sensibilizzato ed istruito all'uso del misuratore domiciliare di PA, a seguire un certo stile di vita, a controllare il peso, a gestire lo stress, trattare le comorbidità, a condividere la sua esperienza sui social networks. La tecnologia, idealmente gestita da personale esperto, dovrebbe poi essere messa a disposizione del paziente. I misuratori domiciliari dovrebbero "parlare" con un sistema centralizzato; periodicamente i valori pressori registrati dai pazienti dovrebbero essere confrontati con quelli misurati "in office", sia con misurazioni di routine che con monitoraggio pressorio delle 24h; i pazienti dovrebbero disporre di una bilancia, di attrezzature semplici atte ad implementare l'attività fisica, di un portapillole con la conta delle compresse. I care-givers dovrebbero occuparsi della gestione globale, non parcellare del paziente, dalla diagnosi di ipertensione e delle comorbidità alla gestione completa della terapia. Un sistema sanitario avanzato

e davvero focalizzato sulla prevenzione dovrebbe, inoltre, disporre di algoritmi che aiutino il medico a selezionare la terapia più adatta al singolo paziente, suggerendo anche il passaggio da un trattamento all'altro e fornendo una guida nella titolazione della dose. Il sistema dovrebbe favorire il feedback delle impressioni e delle convinzioni del paziente verso gli operatori di salute, ma anche aiutare a riconoscere e gestire gli effetti collaterali noti e meno noti. Una bioscienza in crescita, ma non ancora così traslata nella pratica clinica quale è la farmacogenomica, potrebbe offrire straordinarie nuove opportunità.

Esistono già diversi esempi, anche in Italia, di come si possano ottenere significativi miglioramenti dello stato di salute applicando in modo controllato ed intelligente alcune nuove tecnologie, quali la telemedicina: il telemonitoraggio domiciliare dei pazienti, come anche l'attività di counseling da parte dei farmacisti o degli infermieri, migliora nettamente già nel breve termine la percentuale dei pazienti ipertesi in buon controllo (21). Un "sistema" più attento alla diagnosi tempestiva, all'instaurazione precoce del trattamento antipertensivo, a coltivare e alimentare la compliance del paziente e alla valorizzazione delle conoscenze in termini di rapporto costo-beneficio del trattamento antipertensivo potrebbe anche tradursi in altri vantaggi. Per esempio, un recente studio multicentrico italiano ha documentato come le emergenze ipertensive siano la causa dello 0.5% degli accessi annuali ai servizi di Pronto Soccorso, rappresentando spesso la prima manifestazione di una ipertensione precedentemente non nota, soprattutto nel sesso maschile (22).

CONCLUSIONI

L'ipertensione è il principale fattore di rischio per mortalità e disabilità. Un'associazione lineare descrive i rapporti tra pressione arteriosa ed eventi vascolari fino a valori di 115/75 mmHg. Il trattamento farmacologico riduce ampiamente il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità; il trattamento intensivo sembra offrire una protezione vascolare più efficace rispetto a quello standard. L'efficacia è estesa a tutti i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, con le più varie comorbidità, incluso il diabete. Nell'insieme, queste osservazioni rendono auspicabile una nuova revisione degli obiettivi del trattamento nelle popolazioni ad elevato rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. IDF Diabetes Atlas; Sixth edition; 2014 update. Accessed at https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222.
3. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 2287-2323.
4. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015 Dec 23; pii: S0140-6736(15)01225-8.
5. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-615.
7. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 773-785.
8. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 385: 2047-2056.
9. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant

- J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435-443.
10. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
 11. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
 12. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes – 2016*. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 1): S60-S71.
 13. Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Lamacchia O, Arosio M, Baroni MG, Penno G, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens* 2014; 32: 2401-2410.
 14. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Di Bartolo P, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1526-1533.
 15. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Volume XXIII – Collana “Rapporti ARNO”. Centauro Srl. Edizioni Scientifiche, Bologna.
 16. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, Tzong KY, Rasmussen PW, Guzman D, Williams L, Bibbins-Domingo K, Coxson PG, Goldman L. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med* 2015; 372: 447-455. Erratum in: *N Engl J Med* 2015; 372: 1677.
 17. Solini A, Grossman E. What should be the target blood pressure in elderly patients with diabetes? *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 2): S1-S10.
 18. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, Goldsmith D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Ortiz A, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM, Stengel B, Fouque D; ERA-EDTA EURECA-m working group; Red de Investigación Renal (REDINREN) network; Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2015; 386: 1588-1598.
 19. Galletti F, Barbato A. Prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. *J Hum Hypertens* 2016 Mar 3 [Epub ahead of print].
 20. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766-774.
 21. Bernocchi P, Scalvini S, Bertacchini F, Rivadossi F, Muiesan ML. Home based telemedicine intervention for patients with uncontrolled hypertension - a real life non-randomized study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2014; 14: 52.
 22. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, Carmosino G, Franza O, Semeraro V, Lenti S, Pietrelli S, Panzone S, Bracco C, Fiorini R, Rastelli G, Bergandi D, Zampaglione B, Musso R, Marengo C, Santoro G, Zamboni S, Traversa B, Barattini M, Bruno G. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One* 2014; 9: e93542.

Retinopatia e assistenza al diabetico ipovedente

Simona Turco, Stefania Fortini, Filippo Amore

Polo Nazionale di Servizi e Ricerca per la prevenzione della cecità e la riabilitazione visiva – IAPB Italia onlus

LA RETINOPATIA DIABETICA

La retinopatia diabetica (RD) è una complicanza del diabete che può condurre ad una compromissione visiva più o meno severa fino alla cecità a causa della maculopatia diabetica e le complicanze della RD proliferante come le emorragie retiniche, il distacco di retina trazionale ed il glaucoma neovascolare. Nei Paesi industrializzati rappresenta la prima causa di cecità ed ipovisione severa nei soggetti in età lavorativa (20-65 anni).

La probabilità di sviluppare una RD è legata alla durata del diabete e più del 50% dei pazienti con diabete tipo 1 ed il 30% di quelli con diabete tipo 2 sviluppano, nel tempo, delle alterazioni retiniche. Si ritiene che dopo 20 anni di diabete circa il 70% dei diabetici presenta una forma di retinopatia.

La RD è la complicanza microvascolare più comune del diabete, interessa il 3-4% della popolazione europea ed il rischio relativo di svilupparla è maggiore in coloro che sono affetti dal diabete tipo 1. I dati epidemiologici italiani a disposizione, pur non rappresentando la realtà del Paese, evidenziano che almeno il 30% dei diabetici presenta una retinopatia e che ogni anno l'1% viene colpito dalle forme più severe. I fattori di rischio che maggiormente si associano ad una comparsa più precoce della RD e ad una sua evoluzione più rapida sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione concomitante.

La RD è una condizione in cui i sintomi spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono in fase avanzata e le opzioni terapeutiche sono ridotte e/o meno efficaci. I programmi di screening ed i trattamenti precoci consentono di ridurre in maniera significativa le gravi complicanze visive. Infatti, dati basati sull'evidenza fanno ritenere che una diagnosi tempestiva e trattamenti appropriati ridurrebbero del 50-70% i casi di compromissione visiva conseguente al diabete. Tuttavia, anche in Italia una programmazione in tal senso rimane purtroppo disattesa, per cui risulta ancora troppo elevato il numero di pazienti colpiti dalle complicanze più gravi della RD.

Di seguito riportiamo le raccomandazioni per lo screening della retinopatia in Italia (Tab. 1), sottolineandone la premessa: "La responsabilità di coordinare lo screening è dei medici e delle strutture che seguono regolarmente i pazienti diabetici".

PATOGENESI

Nella patogenesi della RD l'iperglicemia rappresenta il fattore fondamentale causale, determinando una serie di reazioni che includono l'incremento della produzione di prodotti catabolici della glicosilazione, l'attivazione del metabolismo della via dei polioli e l'alterata trasduzione dei segnali cellulari. Il danno a livello dell'endotelio e dei periciti si traduce in uno squilibrio nei meccanismi di regolazione dei controlli di flusso con conseguente ipossia ed accumulo di fluido all'interno del tessuto retinico. L'ipossia costituisce il principale induttore della trascrizione attiva dei geni per la sintesi del

Tabella 1 ♦ Periodicità dello screening della retinopatia diabetica (modificata da: "Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia", revisione e aggiornamento 2015).

Pazienti con diabete tipo 1	Pazienti con diabete tipo 2
1. Alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi 2. Dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà a) In assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni; b) In presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi; c) In presenza di retinopatia non proliferante moderata ogni 6-12 mesi; d) In presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.	1. Alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio a) In assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni; b) In presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi; c) In presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi; d) In presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.
In gravidanza 1. In fase di programmazione, se possibile 2. Alla conferma della gravidanza a) In assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto b) In presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista	
Eseguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di 1. Ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico 2. Insufficienza renale cronica 3. Pazienti operati recentemente di cataratta 4. Pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas	

fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), un fattore di crescita pluripotente e mitogeno specifico per le cellule endoteliali che regola la vasopermeabilità, rivestendo un ruolo chiave nei fenomeni di angiogenesi e aumentata permeabilità vascolare. L'alterazione della barriera ematoretinica e l'incremento di permeabilità sono responsabili dell'edema maculare diabetico, l'azione mitogena indotta sulle cellule endoteliali è responsabile della proliferazione vascolare retinica propria degli stadi avanzati della RD.

Le ricerche degli ultimi anni hanno fatto ipotizzare altri meccanismi responsabili della patogenesi della RD. È opinione ormai consolidata che il diabete mellito comprometta l'intero sistema neurovascolare della retina, interferendo con il coupling neurovascolare, causando una neurodegenerazione (caratterizzata dall'apoptosi neurale e dalla gliosi reattiva in risposta al danno a carico delle cellule gliali e conseguente ad una upregulation di citochine proinfiammatorie ed altre molecole) ed una neuroinfiammazione che possono essere riscontrate sia a livello istopatologico che mediante valutazioni di tipo funzionale ben prima del riscontro del danno vascolare. Il coupling neurovascolare è la regolazione del flusso sanguigno a livello retinico in risposta all'attività nervosa o ad una richiesta metabolica. Un aumento dell'attività nervosa comporta una dilatazione di arterie e vene retiniche, ma, già negli stadi precoci di RD, questa risposta è meno efficiente. Risultati in linea con questi dati sono giunti anche dai test funzionali cui sono stati sottoposti pazienti diabetici in assenza di segni oftalmoscopici di RD che hanno documentato un ridotto adattamento al buio, un'alterata visione dei colori, una riduzione del contrasto e difetti del campo visivo. Ulteriori conferme sono state riscontrate nell'ERG multifocale nel quale è possibile evidenziare un ritardo del tempo implicito (è il tempo che intercorre tra l'inizio dello stimolo ed il picco di ampiezza della risposta) e dalle modifiche strutturali evidenziabili con i moderni OCT spectral domain che hanno consentito di documentare un ridotto spessore dello strato delle cellule ganglionari e dello strato delle fibre nervose. Anche l'angiografia OCT ha evidenziato, in pazienti diabetici in assenza di retinopatia, delle anomalie non evidenziabili con altri metodi d'indagine. Le prime alterazioni osservabili sono delle modifiche dell'area avascolare foveale che risulta allargata. Si tratta di un segno di danno molto precoce che, in genere, precede la comparsa dei microaneurismi, ed è ancora modificabile.

LA CLASSIFICAZIONE

La classificazione attuale su base anatomico-patologica, individua due stadi di RD: la forma non proliferante e la forma proliferante (Tab. 2). Si tratta di due quadri clinici distinti, che si differenziano anche dal punto di vista terapeutico e prognostico.

Nella **RD non proliferante**, in base alla presenza ed alla numerosità delle lesioni, si individuano tre stadi a crescente gravità: la forma lieve, quella moderata e la forma grave o pre-proliferante. La *RD non proliferante lieve* si caratterizza per la

presenza di rari microaneurismi ed emorragie; l'aumento di queste lesioni, accompagnate dalla comparsa di essudati duri, individua la forma di *moderata gravità*, mentre nello *stadio grave o pre-proliferante* si riscontrano numerosi microaneurismi, noduli cotonosi, emorragie retiniche profonde, anomalie del calibro venoso ed anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA). Questi segni clinici sono espressione di un danno anatomo-funzionale a carico della parete vasale e di fenomeni occlusivi a livello capillare che portano alla formazione di aree ischemiche ed alla liberazione di sostanze angiogeniche, di cui il VEGF è sicuramente la più importante. In assenza di trattamento, circa la metà dei casi evolve nella forma proliferante entro 12 mesi.

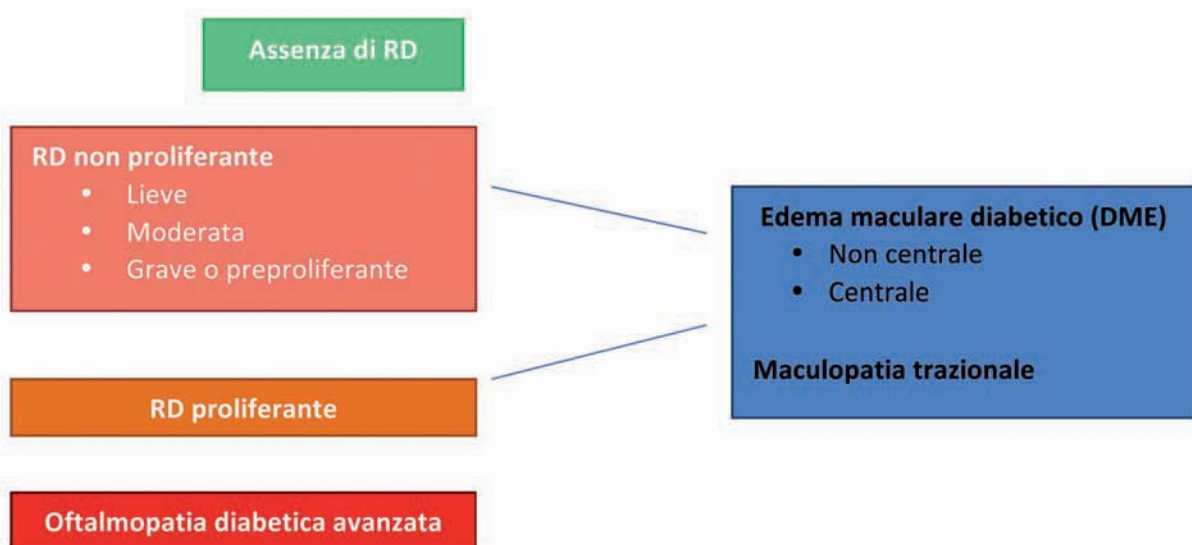
Nella **RD proliferante**, prevalente nelle forme di diabete ad esordio giovanile, si assiste allo sviluppo di capillari neoformati. I neovasi presentano una parete costituita dal solo endotelio e, pertanto, risultano estremamente fragili e facilmente vanno incontro a sanguinamento causando emorragie pre-retiniche ed endovitreali (emovitreo). La neovascularizzazione può localizzarsi a livello della retina e/o della papilla ottica ed accompagnarsi ad una impalcatura fibrosa che si inserisce sulla retina e nella cavità vitreale e la cui contrazione può causare sanguinamenti, rotture ed un distacco di retina trattivo.

Una RD proliferante non trattata determina la comparsa di neovasi anche a livello dell'angolo irido-corneale dove hanno sede le strutture di deflusso dell'umore acqueo. Ne consegue un rialzo della pressione endoculare e la comparsa del **glaucoma neovascolare**, un'altra temibilissima complicanza oculare del diabete, responsabile di una forma di glaucoma grave ed intrattabile.

MACULOPATIA DIABETICA

Può svilupparsi indipendentemente dalla stadio della RD e costituisce la causa principale di compromissione visiva severa nei pazienti con diabete tipo 2. Si ritiene che il VEGF sia il mediatore chiave nella patogenesi dell'edema maculare diabetico: favorisce l'angiogenesi e determina una rottura della barriera emato-retinica danneggiando le tight junctions delle cellule endoteliali la cui integrità è critica per il funzionamento e la regolazione della barriera emato-retinica, la cui rottura comporta un accumulo di fluidi, proteine e lipidi plasmatici che esercitano un'elevata pressione oncotica a carico dell'interstizio neurale e conseguente edema interstiziale. L'edema può essere circoscritto o interessare una zona retinica più estesa, coinvolgere la porzione più centrale della macula (center-involving) o risparmiarla (non-center involving).

Tabella 2 ♦ Classificazione della retinopatia diabetica (modificata da: "Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia", revisione e aggiornamento 2015).



L'ispessimento maculare può essere conseguente anche ad adesioni vitreali che prendono inserzione sulla fovea o essere di natura ischemica per occlusione dei capillari perifoveali.

Per completezza, ricordiamo che altre strutture oculari, oltre alla retina, possono essere interessate in corso di diabete. La cataratta è più frequente, tende a presentarsi in soggetti più giovani ed il recupero visivo dopo chirurgia può essere meno soddisfacente rispetto ad una popolazione di non diabetici. Inoltre, i soggetti diabetici possono manifestare dei disordini a carico della superficie oculare, quali una sindrome da occhio secco e una cheratopatia diabetica, nonché una neuropatia ottica su base vascolare ischemica.

LA DIAGNOSI

Per la diagnosi è necessaria una visita oculistica completa con esame del fondo oculare in midriasi. La *fluorangiografia retinica* (FAG) è un esame invasivo che va eseguito nei casi di neovascolarizzazioni dubbie, quando è necessario, anche ai fini del trattamento laser, definire con esattezza le aree ischemiche, indagare la patogenesi di un edema maculare e per uno studio mirato della macula nei casi di compromissione visiva clinicamente non giustificata.

Da alcuni anni l'avvento dell'OCT (Optical Coherence Tomography) ha arricchito il bagaglio delle conoscenze sulla RD ed ha modificato l'approccio diagnostico ai pazienti. È un esame non invasivo, ben tollerato e ripetibile che consente di evidenziare e quantificare le lesioni con precisione quasi istologica, fornendo immagini di sezioni di retina. È indispensabile per lo studio dell'evoluzione, prognosi e trattamento; in alcuni casi di edema retinico, nel follow-up e per valutare l'efficacia dei trattamenti praticati ha, di fatto, soppiantato la FAG.

In casi particolari, quando l'opacità dei mezzi diottrici compromessa (cataratta, emovitreo) non consente una buona visualizzazione del fondo oculare o quando vanno definiti con sicurezza i rapporti fra retina e vitreo è necessario ricorrere all'*ecografia oculare*.

Gli *esami elettrofunkzionali* e la *micropertimetria* forniscono dati di funzionalità e sensibilità retinica.

I TRATTAMENTI

Il primo step, anche in caso di RD, è un buon compenso glicemico con valori il più possibile vicini a quelli normali ed il trattamento di un'eventuale ipertensione concomitante con obiettivo terapeutico $\leq 130/80$.

La *fotocoagulazione laser* ha rappresentato, per decenni, lo standard di cura per la RD proliferante e l'edema maculare diabetico. Il danno termico causato dal laser è, comunque, accompagnato da alcuni danni funzionali quali la comparsa di scotomi più o meno invalidanti e la perdita del contrasto, per cui negli ultimi anni si ricorre a procedure meno aggressive come il laser micropulsato sottosoglia che produce danni minori ai tessuti adiacenti l'area trattata, garantendo, comunque, l'efficacia.

L'avvento dei *farmaci intravitreali* ha modificato sostanzialmente l'approccio al paziente con maculopatia diabetica. Le molecole più utilizzate sono i farmaci anti-VEGF (sul mercato sono disponibili diverse molecole, ma tutte hanno la caratteristica comune di inibire l'attività proangiogenica del VEGF legandosi ad una o più delle sue isoforme biologicamente attive, ne modificano la forma, impedendone, pertanto, il legame con il recettore) ed i corticosteroidi (triamcinolone acetone) per le loro proprietà antinfiammatorie ed antiedemigene.

Al momento la fotocoagulazione laser rimane il trattamento di prima scelta nella RD proliferante; in casi selezionati può, comunque, essere integrato con gli anti-VEGF per via intravitreale.

La presenza di una RD proliferante con emorragie vitreali recidivanti e/o un distacco di retina trazionale richiede l'intervento chirurgico di *vitrectomia via pars plana*.

L'IPOVISIONE

L'ipovisione è una condizione di marcata e permanente riduzione della funzione visiva che limita l'autonomia dell'individuo. L'acuità visiva è molto ridotta, dai 3/10 in giù, ma la funzione visiva è qualcosa di più complesso ed altri parametri come il campo visivo, la sensibilità al contrasto, il senso cromatico, la stereopsi, la resistenza all'abbagliamento, la percezione del movimento, la capacità di adattamento sono coinvolti. La visione periferica o campo visivo è la capacità di

percepire in modo indistinto gli oggetti che compongono l'ambiente nel cui centro si trova l'oggetto fissato. La riduzione del campo visivo è, quindi, invalidante tanto quanto la riduzione dell'acuità visiva: limita la capacità di controllo dello spazio, creando notevoli difficoltà negli spostamenti. Si parla, pertanto, di *ipovisione centrale e periferica*.

L'ipovisione può insorgere per cause differenti, sia tipicamente oculari che come conseguenza di patologie che hanno dapprima interessato altri distretti, come nel caso del diabete. Nella RD il difetto e l'ipovisione che ne deriva vengono definiti di *tipo misto*. Infatti, nella stragrande maggioranza dei casi, sia la zona centrale della retina (danno a livello maculare) che la periferia (esito dei trattamenti laser e/o di una neuropatia ottica) risultano coinvolte e i soggetti presenteranno, dunque, delle limitazioni sia nella visione centrale (lettura, scrittura, visione distinta) che in quella periferica (difficoltà nell'orientamento e nella mobilità).

LA NORMATIVA

In Italia, la revisione delle norme che stabiliscono i limiti legali in tema di cecità-ipovisione è stata approvata con la legge n. 138 del 3 aprile 2001 ("Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici"). Principale merito di questa norma è di prendere in esame, per la valutazione del danno visivo, non solo lo stato della visione centrale, ma anche quello della visione periferica (il campo visivo). Questa legge distingue i ciechi in totali e parziali e gli ipovedenti in gravi, medio-gravi e lievi (Tab. 3).

DINAMICHE PSICOLOGICHE DEL DIABETICO IPOVEDENTE

La gestione del soggetto diabetico è tra le più complesse, in quanto deve tener conto di molteplici fattori individuali, psicologici e sociali che determinano l'andamento clinico della malattia. Questi aspetti di carattere generale non saranno analizzati in dettaglio, ma è opportuno tenerli in considerazione quando ci si avvicina ad un soggetto ipovedente diabetico che giunge in un centro di riabilitazione visiva.

In generale la limitazione visiva è una condizione che non rimane confinata alla funzionalità visiva, ma cattura l'individuo nella sua globalità psicofisica, affettiva e sociale. Si insinua e pervade il campo delle emozioni, degli affetti, dei rapporti interpersonali rendendo il mondo esterno, a volte fisicamente poco accessibile, comunque percettivamente instabile. La grande sofferenza ed incertezza vissute dal soggetto ipovedente incidono pesantemente sulla sua percezione della qualità di vita, ossia sulla percezione che ogni individuo ha della propria vita rapportata al contesto socio-culturale in cui vive. Nello specifico, la percezione della qualità di vita del soggetto ipovedente è legata alla difficoltà sperimentata nello svolgimento di una determinata attività, all'umore ed alla struttura di personalità.

Il diabetico ipovedente è un soggetto particolarmente sofferente perché quando compare la compromissione visiva è costretto a fare i conti con una seconda cronicità, quella conseguente alla RD. Spesso la condizione diviene ancora più complessa e carica di sofferenza quando si manifesta la depressione che rende, di fatto, l'individuo portatore di una triplice disabilità. È noto che il rischio di depressione tra gli anziani ipovedenti è doppio rispetto ad un gruppo di normo-

Tabella 3 ♦ Legge 138/2001: classificazione delle minorazioni visive.

Visus residuo	Gravità	Residuo perimetrico
>3/10	Normale	≥60%
≤3/10 >2/10	Ipovisione lieve	59% - 50%
≤2/10 >1/10	Ipovisione medio-grave	49% - 30%
≤1/10 >1/20	Ipovisione grave	29% - 10%
≤1/20 - 1/200 (CD)	Cecità parziale	9% - 3%
MM, OL, visus spento	Cecità totale	<3%

vedenti di pari età e che depressione e diabete si trovano in un rapporto di bidirezionalità. La depressione si associa con un rischio aumentato del 40-60% di un successivo sviluppo di diabete e il diabete è un fattore predittivo per futuri episodi di depressione; inoltre, la gravità dei sintomi depressivi si correla in maniera significativa con la RD. La comorbidità depressione-diabete comporta un carico aumentato di malattia da intendersi come maggiore severità dei sintomi, ridotta adesione al trattamento, ulteriori compromissioni funzionali, ridotta qualità di vita ed aumentata mortalità.

Il soggetto diabetico ipovedente è un individuo unico nel mondo degli ipovedenti per una serie di motivi:

- deve controllare una malattia cronica sistemica che richiede un'autogestione, essenziale per rallentare la progressione della RD o prevenire ulteriori complicanze, controllo reso più difficile dalla propria condizione visiva;
- deve adattarsi ad una visione incerta e fluttuante, anche nell'arco della stessa giornata, che alimenta il senso di incertezza e precarietà, sviluppando stati d'ansia;
- le fluttuazioni visive si traducono in ripetute esperienze di perdita che fanno sì che i soggetti vivano il loro adattamento alla perdita visiva come un continuum di alti e bassi, piuttosto che come un'esperienza lineare che possa portare all'adattamento ed all'accettazione. Nei diabetici il processo di elaborazione del lutto è alquanto complesso proprio per le caratteristiche del diabete di essere una malattia sistemica che può avere impatti multipli e dal futuro incerto, non solo per la funzione visiva ma anche per il coinvolgimento di altri organi ed apparati e lo stato di salute generale;
- molto spesso è portatore di un danno visivo di tipo misto che limita l'autonomia in più ambiti della quotidianità, portando alla dipendenza ed isolamento ed incidendo sulla propria autostima ed autoefficacia; in particolare, è l'impossibilità a continuare a guidare che impatta maggiormente sulla perdita di dipendenza e sull'isolamento con ricadute anche in ambito lavorativo.

Gli studi che hanno analizzato l'adattamento psicologico nei diabetici ipovedenti hanno documentato che anche una RD di grado moderato può portare a sperimentare un senso di incertezza e vulnerabilità al pensiero di una perdita visiva; ne consegue che la comparsa di una compromissione visiva ha un impatto devastante. Le emozioni vissute sono paura, ansia, vulnerabilità, rabbia, stress sociale ed emotivo, bassa autostima, scarsa autoefficacia ed alterata autopercezione. Viene vissuto un senso di colpa per la condizione visiva attribuita ad una cattiva gestione del diabete proprio a causa della vista oppure un senso di impotenza per il peggioramento nonostante l'adesione ai programmi di trattamento. Tutti gli aspetti della quotidianità risultano compromessi, viene meno il piacere legato a determinate attività per le difficoltà nel portarle a compimento e la condizione visiva viene definita "l'aspetto peggiore dell'essere diabetici".

La diagnosi di malattia oculare causa di ipovisione ha un impatto immediato anche sui familiari del soggetto che si ritrovano a vivere una condizione di stress. Idealmente il supporto della famiglia dovrebbe rappresentare un elemento naturale e di valore capace di ammortizzare lo stress legato alla malattia e potenziare le strategie di coping e di self-efficacy del paziente. Di fatto, una disabilità cronica è una condizione in cui il "sistema famiglia" viene rimesso in discussione. I familiari assumono un ruolo nuovo, a volte sono costretti a farsi carico di compiti e mansioni che erano specifici del familiare ipovedente e sono chiamati a trovare quotidianamente un equilibrio tra modalità di assistenza e capacità di assicurare l'indipendenza del loro familiare, garantendone comunque la sicurezza.

PRESA IN CARICO E ADERENZA

La complessità del diabetico ipovedente fa sì che in un centro di riabilitazione visiva lo psicologo abbia un ruolo determinante, rappresentando la figura chiave nell'ingranaggio dell'adesione al trattamento. L'*accoglienza* è il primo momento attraverso cui nasce la relazione terapeutica, con la creazione di uno spazio d'*ascolto attivo* in cui i soggetti non si sentano giudicati e colpevolizzati, ma riconosciuti come individui portatori di sofferenza, paure ed insicurezze. Di solito si sentono inadeguati, privati del loro ruolo, con una bassa autostima, sono scarsamente motivati e trascurati verso se stessi. L'*ascolto attivo* permette di esplorare le aspettative sulla riabilitazione ed individuare le risorse disponibili, sia individuali che familiari, da poter utilizzare come punto di partenza di un percorso che non potrà intendersi statico e concluso, ma "naturalmente" flessibile ed in continuo divenire. È questo un aspetto particolarmente critico che fa comprendere lo sforzo da noi richiesto a questi soggetti, in quanto i risultati, a fatica raggiunti, possono essere vanificati da un peggioramento. Per cercare di promuovere l'aderenza al trattamento, quindi il cambiamento, si deve lavorare sulla *motivazione*, che non sempre è costante, sull'autoefficacia, rafforzare l'immagine che il soggetto ha di sé, aiutarlo verso l'accettazione degli

ausili. In definitiva tutto il lavoro è finalizzato a potenziare la *resilienza*, ossia la capacità che ogni individuo ha nel fronteggiare lo stress facendo ricorso alle proprie risorse, senza sottostimare la realtà, uscendone rafforzato, resilienza che va favorita anche a livello familiare.

Un percorso riabilitativo efficace è quello in cui l'equipe multidisciplinare pone al centro di un cerchio ideale il soggetto e lo rende parte attiva del suo processo di cura, condotta questa dalle ricadute positive sul benessere individuale e sul grado di soddisfazione.

Negli ultimi anni l'ipovisione e la riabilitazione visiva sono riuscite a ritagliarsi degli spazi nel mondo dell'Oftalmologia. Tuttavia, il lavoro da fare è ancora molto, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti psicologici degli ipovedenti, ancora non considerati con la dovuta attenzione. La creazione di gruppi di auto mutuo aiuto sia per i pazienti con RD che per i loro familiari o degli incontri psicoeducazionali potrebbero ridurre il senso di solitudine e l'isolamento e favorire l'accettazione e l'adattamento alla sempre nuova condizione di vita.

LA RIABILITAZIONE VISIVA

La vista perduta, purtroppo, non può essere recuperata; tuttavia è possibile imparare a sfruttare al meglio le zone retiniche ancora funzionanti. Quest'obiettivo è raggiungibile solo attraverso la riabilitazione visiva. Si tratta di un percorso personalizzato che - attraverso un adeguato inquadramento della persona ipovedente - consente di conservare le potenzialità visive residue (ottimizzandone l'impiego) così da superare alcune disabilità e recuperare la socialità, la comunicazione e la progettualità, migliorando in questo modo la qualità della vita.

Il processo di riabilitazione si articola in varie fasi:

- 1) identificazione del soggetto ipovedente, che deve avvenire il più precocemente possibile ai fini della maggiore efficacia dell'azione di riabilitazione;
- 2) individuazione della struttura medica, essenziale per la diagnosi, il trattamento medico o chirurgico;
- 3) individuazione del centro d'ipovisione dove il paziente viene studiato, vengono prescritti gli ausili ottici e, soprattutto, viene eseguito un addestramento pratico;
- 4) analisi delle variabili ambientali e comportamentali;
- 5) il cosiddetto follow-up, ossia il protocollo delle azioni e dei tempi necessari per realizzare una vera riabilitazione, specie nelle forme progressive che tendono a peggiorare gradualmente.

Uno dei pilastri fondamentali del processo riabilitativo visivo è la sua gestione da parte di una équipe di operatori. Quindi non solo l'oculista, ma anche lo psicologo, l'ortottista, l'ottico, l'istruttore di orientamento e mobilità e autonomia personale, l'assistente sociale. La riabilitazione visiva è il completamento naturale di trattamenti medici o chirurgici. L'ipovedente deve essere considerato nella sua globalità (modello bio-psico-sociale), non solo da un punto di vista visivo, ma attraverso un approccio multidisciplinare, cioè in cui diverse figure, ciascuna con le proprie competenze e professionalità, intervengano insieme in maniera integrata nel progettare e perseguire un percorso riabilitativo personalizzato e socio-sanitario.

Nel caso del soggetto affetto da RD la riabilitazione rappresenta spesso una sfida: si tratta di un paziente difficile, sia per il tipo di deficit, come detto "misto", sia perché è spesso complessa l'interpretazione delle sue risposte, non sempre corrispondenti al dato oggettivo, in quanto legate a variabili soggettive anche giornaliere.

Quando ci si trova in presenza di uno scotoma centrale la fovea è danneggiata, pertanto diviene necessario utilizzare un'area retinica sana eccentrica, il PRL (Locus Retinico Preferenziale). È proprio questa porzione retinica che viene sfruttata ai fini riabilitativi.

La difficoltà alla lettura rappresenta la limitazione maggiormente espressa. In questi casi la riabilitazione si può avvalere di *soluzioni ottiche* (lenti ipercorrettive mono o binoculari, prismatiche o meno, sistemi aplanatici, lenti a mano da scegliersi sulla base delle caratteristiche funzionali, delle richieste, della scolarità del paziente), *elettroniche* (videoingranditori fissi o portatili), di *sistemi informatici* (tablet, personalizzazione del software operativo, software ingrandenti, sintesi vocale). L'addestramento (training) all'utilizzo dell'ausilio/i individuati richiede un certo numero di sedute riabilitative, nel corso delle quali vengono proposti gli esercizi di lettura che rappresentano una metodica efficace per un recupero ottimale dell'abilità di lettura. Obiettivi degli esercizi sono un utilizzo corretto dell'ausilio/i individuati e l'insegnamento delle strategie di lettura.

Una possibilità riabilitativa più moderna fa ricorso al *biofeedback* che si realizza mediante strumenti in grado di rilevare un parametro fisiologico trasformandolo in un'informazione (acustica, tattile, ecc.), generalmente un suono, in modo da portarlo a livello di coscienza del paziente. Egli impara ad utilizzare le variazioni sonore per ottenere il miglioramento del parametro fisiologico desiderato, nel nostro caso, la sua funzionalità visiva. Mediante il biofeedback si realizza un'attivazione mirata della plasticità neuronale a livello delle aree visive cerebrali della corteccia occipitale. Lo strumento più utilizzato è il microperimetro che consente di effettuare un biofeedback sonoro o mediante stimolo strutturato (flickering pattern). Lo stimolo strutturato, assieme al suono prodotto dal biofeedback standard, incrementa i processi di riattivazione della regione target, il PRL di cui parlavamo prima, che diviene il TRL del paziente (Target Retinal Locus). Nessun potenziamento dell'area residua funzionale potrà però essere sufficiente senza il miglioramento della sensibilità al contrasto e dell'illuminazione, nonché la riduzione dell'abbagliamento. L'utilizzo di *filtri* fotoselettivi, l'adattamento dei contrasti e dell'illuminazione rappresentano spesso delle soluzioni semplici, di facile realizzazione e particolarmente vantaggiose.

BIBLIOGRAFIA

1. Amore FM, Fasciani R, Silvestri V, Crossland MD, de Waure C, Cruciani F, Reibaldi A. Relationship between fixation stability measured with MP-1 and reading performance. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33: 611-617.
2. Amore FM, Paliotta S, Silvestri V, Piscopo P, Turco S, Reibaldi A. Biofeedback stimulation in patients with age-related macular degeneration: comparison between 2 different methods. *Can J Ophthalmol* 2013; 48: 431-437.
3. Barber AJ. Diabetic retinopathy: recent advances towards understanding neurodegeneration and vision loss. *Sci China Life Sci* 2015; 58: 541-549.
4. Bernbaum M, Albert SC, Duckro PN. Personal and family stress in individuals with diabetes and vision loss. *J Clin Psychol* 1993; 49: 670-677.
5. Cruciani F. Epidemiologia ed aspetti medico-legali. In: "La Riabilitazione Visiva" – Quaderni di Oftalmologia, Programma di Aggiornamento Continuo, Editore SOI Società Oftalmologica Italiana, 2014: 13-20.
6. Amore FM, Cruciani F. Approccio multidisciplinare. In: "La Riabilitazione Visiva" – Quaderni di Oftalmologia, Programma di Aggiornamento Continuo, Editore SOI Società Oftalmologica Italiana, 2014: 21-26.
7. Fenwick E, Rees G, Pesudovs K, et al. Social and emotional impact of diabetic retinopathy: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 27-38.
8. Fenwick EK, Pesudovs K, Khadka J, et al. The impact of diabetic retinopathy on quality of life: qualitative findings from an item bank development project. *Qual Life Res* 2012; 21: 1771-1782.
9. Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. Revisione e aggiornamento 2015 della versione 2013 a cura del Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari del diabete della Società Italiana di Diabetologia.
10. Nyman SR, Gosney MA, Victor CR. Psychosocial impact of visual impairment in working-age adults. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1427-1431.
11. Quaderni del Ministero della Salute. Appropriatazza nella prevenzione, diagnostica e terapia in Oftalmologia, settembre-ottobre 2011; n. 11.
12. Fortini S, Rellini E. Gli aspetti psicologici del soggetto ipovedente. In: "La Riabilitazione Visiva" – Quaderni di Oftalmologia, Programma di Aggiornamento Continuo, Editore SOI Società Oftalmologica Italiana 2014: 27-38.
13. Fortini S. Fattori psicologici ed efficacia riabilitativa. *Oftalmologia sociale* 2014; 2: 8-11.
14. Fortini S. Ruolo dello psicologo in ipovisione: quanto incide lo stile di personalità nell'efficacia. *Ipovisione* 2014; 44: 18-19.
15. Sieu N, Katon W, Lin EHB et al. Depression and incident diabetic retinopathy: a prospective cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 429-435.
16. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insight and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014, 25: 23-33.
17. Trento M, Passera P, Trevisan M et al. Quality of life, impaired vision and social role in people with diabetes: a multicenter observational study. *Acta Diabetol* 2013; 50: 873-877.
18. Verbraak FD. Neuroretinal degeneration in relation to vasculopathy in diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 3590-3592.

Cardiopatía e assistenza al diabetico cardiopatico

Saula de Kreutzenberg, Gian Paolo Fadini, Angelo Avogaro

Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

INTRODUZIONE

Le persone affette da diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2 presentano un rischio di manifestare malattia cardiovascolare più elevato da 2 a 4 volte, in confronto alla restante popolazione non diabetica tanto che il diabete per sé potrebbe essere considerato un equivalente di coronaropatia. Più studi hanno rafforzato questo concetto dimostrando come un soggetto diabetico esente da malattia cardiovascolare presenti un rischio di infarto e morte cardiovascolare pari a quello di un soggetto non diabetico, che abbia già manifestato un evento cardiovascolare. Anche se il concetto del diabete come equivalente di rischio cardiovascolare è stato recentemente ridimensionato, in quanto anche nella popolazione diabetica un'accurata stratificazione del rischio può individuare soggetti a basso rischio, la patologia cardiaca rimane la prima causa di morte nei pazienti affetti da diabete mellito, nonostante l'incidenza di malattia cardiovascolare sia progressivamente e significativamente ridotta negli ultimi decenni, anche nella popolazione diabetica (1, 2). A bilanciare il miglioramento degli outcomes cardiovascolari provvede il costante incremento dell'incidenza di diabete nella popolazione generale, che rende la gestione della complicanza macroangiopatica nei soggetti diabetici ed in particolare della malattia cardiaca, un obiettivo di primaria importanza per la sua rilevanza epidemiologica e sanitaria.

Il 65% dei soggetti diabetici di tipo 2 muore a causa di cardiopatia ischemica o di ictus ischemico. Un paziente diabetico adulto ha, come già accennato, una probabilità almeno doppia di soffrire di patologia cardiovascolare rispetto ad un soggetto non diabetico e l'attuale riduzione stimata dell'aspettativa di vita nelle persone con diabete è di circa 6 anni inferiore alla persona non diabetica, se consideriamo un soggetto di 50 anni senza complicanza cardiovascolare alla diagnosi di diabete (3). Il rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica appare anche maggiore nelle persone affette da diabete di tipo 1, in cui è stata riportata un'ancora più drammatica riduzione della aspettanza di vita. Uno studio scozzese che ha valutato il periodo dal 2008 al 2010 conclude affermando che la riduzione stimata della sopravvivenza è di 11 anni per gli uomini e di 13 anni per le donne affetti da diabete tipo 1 (4). Anche per questa coorte la cardiopatia ischemica rappresenta la causa principale di morte (36% nell'uomo e 31% nella donna). La concomitante presenza di insufficienza renale peggiora sensibilmente gli outcomes cardiovascolari (4, 5).

La patologia cardiaca dunque si associa specificatamente al diabete, come dimostrato da un recente studio inglese, che ha coinvolto quasi 2 milioni di soggetti con l'obiettivo di valutare l'incidenza delle principali manifestazioni cardiovascolari, confrontando soggetti diabetici tipo 2 e non diabetici, in un follow-up medio di 5,5 anni (6). Per tutte le principali malattie cardiache: angina stabile, instabile o malattia coronarica non specificata, IMA non fatale, morte cardiaca inattesa, insufficienza cardiaca è stata dimostrata un'associazione molto significativa con il diabete, mentre non è stata riscontrata un'associazione significativa solamente per le aritmie e per la morte improvvisa.

I pazienti diabetici, anche in assenza di diagnosi di coronaropatia presentano lesioni coronariche significative allo stu-

dio autoptico nel 50-80% dei casi. L'estensione del danno arteriosclerotico risulta sovrapponibile a quello di coloro che, da vivi, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia, ma non di diabete. In uno studio italiano di imaging coronarico, i pazienti diabetici tipo 2 presentano una minor percentuale di stenosi non ostruttive, ovvero <50%, rispetto alla controparte non diabetica e una maggior percentuale di coinvolgimento trivasale e trivasale più tronco comune, mentre il coinvolgimento monovasale e bivasale è simile a quello osservato nel paziente non diabetico (7). Questi dati confermando, nel diabete, la presenza di un'aterosclerosi coronarica più estesa e più aggressiva.

L'insufficienza cardiaca, che spesso rappresenta l'evoluzione di una cardiopatia ischemica o di una cardiomiopatia diabetica è un'altra importante patologia cardiaca di frequente riscontro nei soggetti diabetici. Già lo studio di Framingham aveva evidenziato un rischio di insufficienza cardiaca nell'uomo diabetico doppio e nella donna diabetica 5 volte maggiore, rispetto alla controparte non diabetica e recentemente è stato dimostrato che l'insufficienza cardiaca rappresenta una delle più frequenti manifestazioni iniziali di malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici tipo 2, giustificando il 14,4% degli esordi di malattia cardiovascolare, risultando seconda solamente alla vasculopatia periferica (6). Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che nel diabete la prevalenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è almeno doppia rispetto ai soggetti non diabetici e in circa le metà dei soggetti asintomatica, mentre è ancora più elevata la prevalenza di disfunzione diastolica. Inoltre, il diabete amplifica il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, sia a causa delle concomitanti condizioni patologiche frequentemente associate al diabete, quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, obesità, insufficienza renale, sia attraverso meccanismi fisiopatologici legati all'insulino-resistenza e all'iperglicemia che influenzano negativamente il metabolismo e l'istologia del miocardio. Il legame tra diabete e insufficienza cardiaca è un legame bivalente: mentre il diabete mellito può aumentare il rischio di insufficienza cardiaca del 66%, l'insufficienza cardiaca per sé favorisce l'insorgenza del diabete. Nello studio Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction (CHARM) Program l'incidenza di nuovi casi di diabete era di circa 28 casi per 100 pazienti per anno di follow-up, un'incidenza più che doppia rispetto alle stime nella popolazione generale adulta. I potenziali meccanismi di quest'importante associazione tra diabete e insufficienza cardiaca non sono del tutto noti, ma almeno in parte sono imputabili all'attivazione del sistema neuroormonale presente nell'insufficienza cardiaca, che tra l'altro promuove la condizione di insulino-resistenza. Tra i predittori clinici di diabete nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca si annoverano il BMI, l'iperglicemia ed elevati livelli di emoglobina glicata, la terapia diuretica e digitalica e una più avanzata classe NYHA. La coesistenza di diabete e insufficienza cardiaca determina una peggior prognosi, come dimostrato dagli studi di popolazione e dai trials clinici di intervento, che confermano un'aumentata mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca (8). Una condizione particolare che clinicamente si manifesta con un quadro di insufficienza cardiaca, è la cardiomiopatia diabetica, una complicanza cronica del diabete, svincolata dalle altre condizioni che possono danneggiare il miocardio, la cui identificazione è peraltro difficile e di scarsa utilità nell'approccio terapeutico, in quanto non prevede un specifico trattamento (9).

I pazienti diabetici hanno infine un rischio di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori di 3,5-5 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici e infarto miocardico e ictus restano i principali outcomes di tutti gli studi di intervento nel diabete tipo 2.

In questo scenario, la malattia cardiaca si pone come un ineludibile obiettivo di diagnosi e cura nel diabete mellito e possibilmente di efficace prevenzione.

LA MALATTIA CARDIACA NEL PAZIENTE DIABETICO: STUDI ITALIANI

Nella realtà italiana alcuni studi in particolare hanno il pregio di aver indagato la malattia cardiaca nella popolazione diabetica: il Verona Diabetes Study, lo studio DAI, lo studio DYDA. Il Verona Diabetes Study dimostrò che la cardiopatia ischemica (CAD) è responsabile del 35% dei decessi nella popolazione diabetica, mentre il 24% dei decessi è attribuibile a ictus (10). Successivi dati confirmatori sulla prevalenza della CAD nel paziente sia con prediabete sia con diabete conclamato furono forniti dallo studio di Brunico, che dimostrò una prevalenza di CAD nei maschi di età compresa tra 40 e 79 anni, con normale tolleranza ai carboidrati, pari all'8%; nei maschi con alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) pari al 26% e pari al 35% nei pazienti con diabete conclamato. Nelle donne, le rispettive percentuali erano 5% nella normale tolleranza ai carboidrati, 13% nell'IGT e 30% nel diabete conclamato.

Un altro importante inquadramento della cardiopatia nei pazienti diabetici tipo 2 fu in seguito fornito dallo studio DAI, pubblicato nel 2007. Si tratta di uno studio multicentrico di coorte, il cui obiettivo principale era la valutazione delle complicanze macrovascolari nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti agli ambulatori diabetologici italiani (11). Lo studio DAI ha dimostrato che la prevalenza di cardiopatia ischemica risultava pari all'8,3% negli uomini e al 10,3% nelle donne di età media rispettivamente di 65±9 e 67±9 anni; la prevalenza di infarto del miocardio da solo o con intervento di rivascolarizzazione era del 10,8% negli uomini e del 3,9% nelle donne. Nello studio di incidenza si sono verificati in totale 881 eventi di CAD, con un corrispondente tasso di incidenza pari a 28,8x1000 anni/persona negli uomini e pari a 23,3 nelle donne. L'incidenza di CAD ricorrente, ovvero tra coloro che avevano già manifestato un evento, era pari a 39,5 per 1000 persone-anno nei maschi e a 57,1 nelle donne. Gli episodi di infarto miocardico, di ischemia cardiaca maggiori e gli eventi fatali risultavano significativamente più frequenti negli uomini. Inoltre, in questo studio, veniva sottolineata l'associazione tra macro- e micro-angiopatia. La presenza di complicanze microvascolari aumentava il rischio di coronaropatia, confermando il comune terreno fisiopatologico macro- e microangiopatia, espressione di un'alterazione vascolare generalizzata. L'impatto delle complicanze microvascolari è evidente fin dal primo anno di follow-up.

Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati dello studio RIACE (12), uno studio osservazionale che ha analizzato i dati basali di 15.773 pazienti diabetici tipo 2, suddivisi in base al grado di insufficienza renale. Nella coorte di pazienti totalmente esenti da complicanza renale, ovvero con eGFR >90 ml/min/1,73 mq e microalbuminuria negativa, la prevalenza di qualsiasi evento coronarico è risultata del 10,2% e la prevalenza di infarto miocardico del 7,2%. Tali prevalenze incrementano progressivamente con l'aumentare delle categorie di rischio per malattia renale. Infarto del miocardio e rivascolarizzazione coronarica sono gli eventi cardiovascolari più frequenti in questa coorte di pazienti diabetici.

Per quanto riguarda la valutazione dell'insufficienza cardiaca nella popolazione diabetica italiana, in uno studio pubblicato nel 2004, il 12% dei pazienti diabetici tipo 2 risulta affetto da scompenso cardiaco, mentre il 30% dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco è diabetico (13). Lo studio DYDA (14), uno studio prospettico, ha analizzato, mediante l'utilizzo di parametri ecocardiografici, la presenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVD) in una coorte di 751 pazienti diabetici tipo 2, asintomatici, di età media 61 anni, arruolati in 37 centri italiani. Alla valutazione basale, la LVD era presente in ben il 59,9% dei pazienti. Età, emoglobina glicata, trigliceridemia e circonferenza addominale risultavano tutti predittori indipendenti di LVD. Durante il periodo di follow-up della durata di 2 anni, la presenza di una disfunzione ventricolare sinistra sistolica / diastolica era evidente nell'88,1% dei soggetti (totale n 699); la morte per qualsiasi causa o l'ospedalizzazione si sono verificate nel 15% dei pazienti. La LVD al basale non risultava però un predittore di eventi. Sempre in base a dati forniti dal Verona Diabetes Study, la presenza di una massa ventricolare sinistra "inappropriata", determinata mediante misurazione dell'accorciamento medio-ventricolare, che definisce l'alterazione precoce delle fibre miocardiche circonferenziali del ventricolo sinistro, è di riscontro frequente nel diabete tipo 2 e si associa a maggior mortalità, risultando un predittore indipendente di morte cardiovascolare a lungo termine, con un potere predittivo più accurato rispetto alla misurazione convenzionale della massa ventricolare sinistra.

Un altro studio multicentrico prospettico condotto in Italia del Nord, lo studio SHORTWAVE (SHORTening of midWall and longitudinAl left Ventricular fibers in diabEtes) ha valutato le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche di una coorte di pazienti diabetici tipo 2, ambulatoriali, dimostrando che un'insufficienza ventricolare sinistra sistolica e/o diastolica è riscontrabile in due terzi dei pazienti diabetici, senza malattia cardiaca manifesta ed è predetta dall'età più avanzata, da calcificazioni valvolari e da rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro.

L'impatto dell'iperglicemia nei pazienti ospedalizzati per episodio di insufficienza cardiaca acuta, è stato valutato in un'analisi dell'Italian Network on Heart Failure (IN-HF) Outcome registry cohort, che ha coinvolto 61 centri cardiologici italiani; elevati livelli glicemici al momento del ricovero si associavano ad una ridotta sopravvivenza, specialmente in coloro che già presentavano diagnosi di diabete mellito (15). Questi dati ancora una volta sottolineano la necessità di adeguati protocolli di trattamento dell'iperglicemia nei pazienti ospedalizzati per causa cardiaca.

Assai meno numerosi sono i dati riguardanti il diabete tipo 1 e solitamente con scarsa numerosità. A tale proposito va ricordato che, soprattutto in passato, la definizione di diabete insulino-dipendente utilizzata negli studi non necessariamente corrisponde ad una diagnosi di diabete tipo 1, ma molto spesso si identifica con un "diabete insulino-trattato", comprendendo quindi anche una buona parte di pazienti diabetici tipo 2.

Lo studio GISSI-2 valutò il diverso ruolo del diabete insulino-dipendente e non insulino-dipendente sulla prognosi

di pazienti ricoverati per infarto miocardico, trattato con fibrinolitici; la presenza di diabete si associava a peggiore prognosi dopo infarto miocardico, anche nei pazienti trattati con fibrinolisi. Il sesso ed il tipo di diabete influenzano la sopravvivenza: nell'uomo sia il diabete insulino-dipendente che quello non insulino-dipendente si associano a maggiore mortalità; nelle donne il diabete insulino-dipendente rappresenta per sé un forte fattore di rischio di morte dopo infarto miocardico (16).

In uno studio ecocardiografico, che ha coinvolto 40 pazienti diabetici tipo 1, normotesi, è stato riscontrato un discreto significativo aumento della massa miocardica, un'iperfunzione delle camere ventricolari, con normale meccanica di parete; un rilassamento attivo del ventricolo sinistro alterato, ma normale rigidità delle camere rispetto a paragonabili controlli non diabetici. Queste caratteristiche erano indipendenti da presenza di danno d'organo, durata di malattia e concentrazioni di emoglobina glicata (17).

Nella particolare condizione di trapianto combinato rene e pancreas in pazienti diabetici tipo 1, questo si associa a riduzione dell'aterosclerosi coronarica oltre che carotidea e a minore incidenza d'infarto del miocardio ed edema polmonare e ad un complessivo miglioramento del profilo di rischio aterosclerotico (18).

I FATTORI DI RISCHIO PER CARDIOPATIA

Lo studio DAI ha dimostrato essere fattori associati al rischio di CAD in entrambi i sessi: la durata del diabete; il controllo glicemico, e il livello dei trigliceridi. Nel sesso maschile altri fattori associati all'incidenza di CAD sono l'adiposità viscerale, l'ipertensione arteriosa e la colesterolemia totale, mentre nel sesso femminile sono il colesterolo HDL e la terapia ipolipemizzante. Inoltre, la presenza di complicanze microvascolari aumenta il rischio di CAD, a conferma di uno stretto legame fisiopatologico tra complicanza macro- e microvascolare. L'analisi delle interazioni fra il colesterolo e la terapia ipolipidemizzante, e tra pressione sanguigna e terapia antipertensiva non mostra un diverso effetto dei livelli di colesterolo e di pressione arteriosa in funzione del trattamento. Per quanto riguarda il controllo dei principali fattori di rischio per cardiopatia, gli Annali AMD 2014 VIII edizione forniscono una valutazione longitudinale relativa al periodo 2004-2011 degli indicatori di qualità assistenziale nel diabete tipo 2, nelle regioni italiane, raccogliendo i dati relativi al controllo glicemico, lipidico, pressorio e allo screening delle complicanze microvascolari. I dati raccolti mostrano che la percentuale di soggetti con colesterolo LDL a target è compresa approssimativamente tra il 40% e il 50%, con solo 6 regioni con una percentuale di pazienti a target superiore al 50%: Piemonte/Val d'Aosta, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Puglia, Calabria e Sicilia.

I più recenti dati forniti dall'Osservatorio Arno Diabete (Rapporto 2015, Volume XXIII) indicano che il 72,4% dei pazienti diabetici assumono farmaci antiipertensivi, in confronto al 49,9% della popolazione non diabetica; che il 48,4% dei pazienti diabetici assumono farmaci ipolipidemizzanti, in confronto al 19,8 della popolazione non diabetica e che il 34,5% dei pazienti diabetici assume terapia antiaggregante, versus il 17,0% dei soggetti non diabetici. Se confrontiamo questi dati con i risultati dello studio DAI, relativi a circa un decennio precedente, la percentuale di pazienti trattati per l'ipertensione risulta molto simile (erano trattati il 62% degli uomini e il 72% delle donne), mentre appare decisamente incrementato il trattamento ipolipidemizzante, che nello studio DAI veniva assunto dal 22% delle donne e dal 26% degli uomini. Questa migliore intensità/appropriatezza del trattamento ipolipemizzante viene riportata anche negli Annali Regionali AMD 2014, che mostrano in tutte le regioni italiane un incremento della prescrizione di farmaci ipolipidemizzanti dal 20 al 40%, nel periodo 2004-2011, anche se permane una quota rilevante di soggetti affetti da diabete tipo 2 non trattati con farmaco ipolipidemizzante, nonostante valori di colesterolo LDL elevati.

APPROCCIO ASSISTENZIALE ALLA CARDIOPATIA

I dati ISTAT pubblicati nel 2012 rilevano 698.506 ricoveri di pazienti affetti da diabetici, nel 2010. L'86% del totale dei ricoveri è stato motivato da causa diversa dal diabete, ma le diagnosi principali dei ricoveri che hanno come concausa il diabete sono per la maggior parte attribuibili a malattie del sistema circolatorio (41% del totale), seguite da malattie del sistema respiratorio (11%).

L'Osservatorio Arno Diabete (Rapporto 2015, Volume XXIII) mostra una fotografia "real world" delle prestazioni sani-

tarie erogate alle persone con diabete. Il rapporto più recente si riferisce all'anno 2014 e le analisi sono state condotte su una popolazione di quasi 9 milioni di individui. La più frequente diagnosi principale dei pazienti diabetici ricoverati in regime ordinario (% ricoverati / totale ricoverati) è lo scompenso cardiaco, che giustifica il 17% dei ricoveri a fronte di un 5,9% dei pazienti non affetti da diabete. La seconda diagnosi più frequente è l'insufficienza respiratoria, che compare nel 12,1% delle SDO dei pazienti diabetici e nel 5,5% dei pazienti non diabetici, mentre infarto miocardico acuto è la terza diagnosi più frequente (71% vs 3,1% nei non diabetici), altre forme di cardiopatia ischemica rappresenta la quinta diagnosi più frequente (5,1% nei pazienti diabetici e 2,1% nei pazienti non diabetici) e aritmie cardiache l'ottava (4,4% vs 3,0%). In sintesi, 4 tra le prime 10 diagnosi di ricovero ospedaliero sono squisitamente cardiologiche e pur con i dovuti limiti insiti in questo tipo di analisi, questo dato sottolinea ancora una volta il predominante ruolo della malattia cardiaca nell'approccio assistenziale delle persone con diabete. E' assai probabile inoltre che il dato sia sottostimato, in quanto nella diagnosi di insufficienza respiratoria sono incluse forme miste cardiache e polmonari.

In base a dati forniti dall'ISTAT relativi ad un confronto tra gli anni 2000 e 2009, il numero di decessi che riconoscono il diabete come causa principale di morte si è ridotto del 15,5%, mentre è aumentato il numero di decessi che annoverano il diabete tra le concause del decesso, indicando come tale patologia contribuisca al progressivo peggioramento delle condizioni di salute, fino alla morte. Ancora una volta, tra le cause di morte nei soggetti diabetici le malattie cardiache sono quelle preponderanti, oltre alle patologie cerebro-vascolari.

L'inquadramento della malattia cardiaca rappresenta dunque un aspetto essenziale nell'approccio assistenziale al paziente diabetico. In tale ottica, gli "Standard italiani della cura per il diabete mellito", propongono l'iter di screening e terapia per la malattia cardiaca, rimandando alla specifica "Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico", un documento intersocietario, promosso dal Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi della SID, per una più mirata trattazione dell'argomento. Per tutti i pazienti diabetici viene raccomandata l'esecuzione annuale dell'ECG a riposo, che se suggestivo di cardiopatia ischemica deve indirizzare il paziente ad ulteriore più approfondita diagnostica, così come la presenza di sintomatologia tipica o atipica per cardiopatia (Figura 1).

Figura 1 ♦

**Criteria per l'esecuzione di un test cardiaco funzionale in base alla "Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico".
Ciascuno dei criteri proposti è sufficiente**

- Sintomatologia tipica o atipica
- Alterazioni ECG
- Alto rischio definito da*:
 - malattia aterosclerotica in distretto non coronarico
 - complicanza microangiopatica
 - rischio CV calcolato con UKPDS risk engine
 - familiarità di 1° positiva per CAD

*Per il calcolo dell'alto rischio in base ai diversi fattori si rimanda alla Consensus

La Consensus dedicata affronta dettagliatamente l'approccio diagnostico e terapeutico da seguire nei pazienti diabetici, sia con sospetto di malattia, sia in totale asintomaticità, ovvero con possibile cardiopatia ischemica silente. Lo screening della cardiopatia ischemica silente è argomento di costante trattazione da parte di tutte le linee-guida dedicate al diabete e di costante dibattito, in considerazione della non trascurabile prevalenza di cardiopatia ischemica silente (CIS) nella popolazione diabetica (intorno al 20%). Mentre negli ultimi anni le indicazioni dell'ADA mettevano in dubbio l'utilità dello screening della CIS nei pazienti ad alto rischio, quest'anno 2016 le raccomandazioni suggeriscono di ricercare la CIS nei soggetti che presentino malattia aterosclerotica in altri distretti. Un ruolo limitato dei fattori di rischio nell'identificazioni dei pazienti asintomatici era stato dimostrato da un ampio studio angiografico del gruppo di Padova (19). La presenza invece, di aterosclerosi non-coronarico quale indicazione ad un iter di screening risulta in totale accordo con quanto suggerito dalla Consensus SID dedicata alla cardiopatia, in cui la CIS deve essere ricercata nei pazienti con presenza di malattia aterosclerotica in altri distretti o di alterazioni ECGrafiche, ovvero con espressione di qualsiasi malattia cardiaca.

CONCLUSIONI

La malattia cardiaca, nelle sue diverse manifestazioni è anche in Italia la complicanza più rilevante del diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2 e continua a rappresentare la principale causa di ospedalizzazioni e di mortalità. Mentre abbiamo numerose informazioni sull'epidemiologia, i fattori di rischio e i ricoveri ospedalieri riguardanti la complicanza cardiaca nel diabete tipo 2 nella nostra nazione, assai più scarsi sono i dati riguardanti il diabete tipo 1. La SID, nell'ottica di un miglioramento dell'approccio assistenziale, ha affrontato questa tematica in un documento dedicato, che fornisce ai diabetologi utili indicazioni per la gestione di questa complicanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Vamos EP, Millett C, Parsons C, Aylin P, Majeed A, Bottle A. Nationwide study on trend in hospital admissions for major cardiovascular events and procedures among people with and without diabetes in England, 2004-2009. *Diabetes Care* 2012; 35: 265-272.
2. Halter JB, Musi N, McFarland Horne F, Crandall JP, Goldberg A, Harkless L, Hazzard WR, Huang ES, Kirkman MS, Plutzky J, Schmader KE, Ziemann S, High KP. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes* 2014; 63: 2578-2589.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-841.
4. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. for the Scottish Diabetes Research Network epidemiology group and the Scottish Renal Registry. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA* 2015; 313(1): 37-44.
5. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58(7): 1651-1658.
6. Shah AD, Langenberg C Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105-113.
7. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43(5): 632-641.
8. Nasir S, Aguilar D. Congestive Heart Failure and Diabetes: Balancing Glycemic Control with Heart Failure Improvement. *Am J Cardiol* 2012; 110(9 Suppl): 50B-57B.
9. Vigili de Kreutzenberg S, Avogaro A. The limited clinical value of a specific diabetic cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(7): 599-605.
10. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, Muggeo M. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabete Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1119-1123.
11. Lombardo F, Spila Alegiani S, Maggini M, Raschetti R, Avogaro A, Ferrannini E, Giorda C, Mannucci E, Sarli E, Turco S,

- Velussi M. per il gruppo di Studio DAI. 2007, 62 p. Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. Istituto Superiore di Sanità Rapporti ISTISAN 07/25.
12. Pugliese G, Solini A, Bonora E, et al.; RIACE Study Group. Distribution of cardiovascular disease and retinopathy in patients with type 2 diabetes according to different classification systems for chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Cardiovascular Diabetology* 2014; 13: 59.
 13. Tarantini L, Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, Maggioni AP. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Ital Heart J Suppl* 2004; 8: 605-615.
 14. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 101: 236-242.
 15. Targher G, Dauriz M, Tavazzi L, Temporelli PL, Lucci D, Urso R, Lecchi G, Bellanti G, Merlo M, Rossi A, Maggioni AP on behalf of IN-HF Outcome Investigators Prognostic impact of in-hospital hyperglycemia in hospitalized patients with acute heart failure: Results of the IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome registry. *International Journal of Cardiology* 2016; 203: 587-593.
 16. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-1794.
 17. De Simone G, Mureddu GF, Vaccaro O, Greco R, Sacco M, Rivellese A, Contaldo F, Riccardi G. Cardiac abnormalities in type 1 diabetes. *Ital Heart J* 2000; 1(7): 493-499.
 18. Quaderni del Ministero della Salute luglio-agosto 2011; n. 10. ISSN 2038-5293.
 19. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 65-71.

Il problema dislipidemia nel diabete

Sara Coccozza, Olga Vaccaro, Angela Albarosa Rivellese

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II Napoli

INTRODUZIONE

È noto che nei pazienti con diabete mellito vi è un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Le complicanze cardiovascolari rappresentano tutt'ora la più importante causa di morbilità e mortalità in questi pazienti nonostante i progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici e nelle possibilità terapeutiche. L'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari dipende, oltre che dall'iperglicemia, anche dalla concomitante presenza nel paziente con diabete, soprattutto di tipo 2, di più fattori di rischio cardio-vascolare tra cui la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità. Una delle cause maggiori di questo eccesso di rischio cardiovascolare è senz'altro la dislipidemia che è tipicamente caratterizzata da un aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi (sia a digiuno che nella fase postprandiale), da un aumento delle LDL piccole e dense e dalla riduzione delle HDL. Sebbene non sia una caratteristica specifica della dislipidemia diabetica, l'aumento del colesterolo LDL (c-LDL) rappresenta, tra i fattori lipidici, il maggior predittore di eventi cardiovascolari e quindi, anche nel paziente con diabete, rappresenta il primo obiettivo della terapia ipolipidizzante. È compito del diabetologo, nell'ambito di una gestione complessiva del paziente identificare e trattare con tempestività ed efficacemente le alterazioni del profilo lipidico.

Per far questo è necessario comprendere le cause di tali alterazioni per poi mettere in atto una strategia idonea al loro controllo ed alla prevenzione del rischio cardiovascolare globale di questi pazienti.

FISIOPATOLOGIA DELLA DISLIPIDEMIA

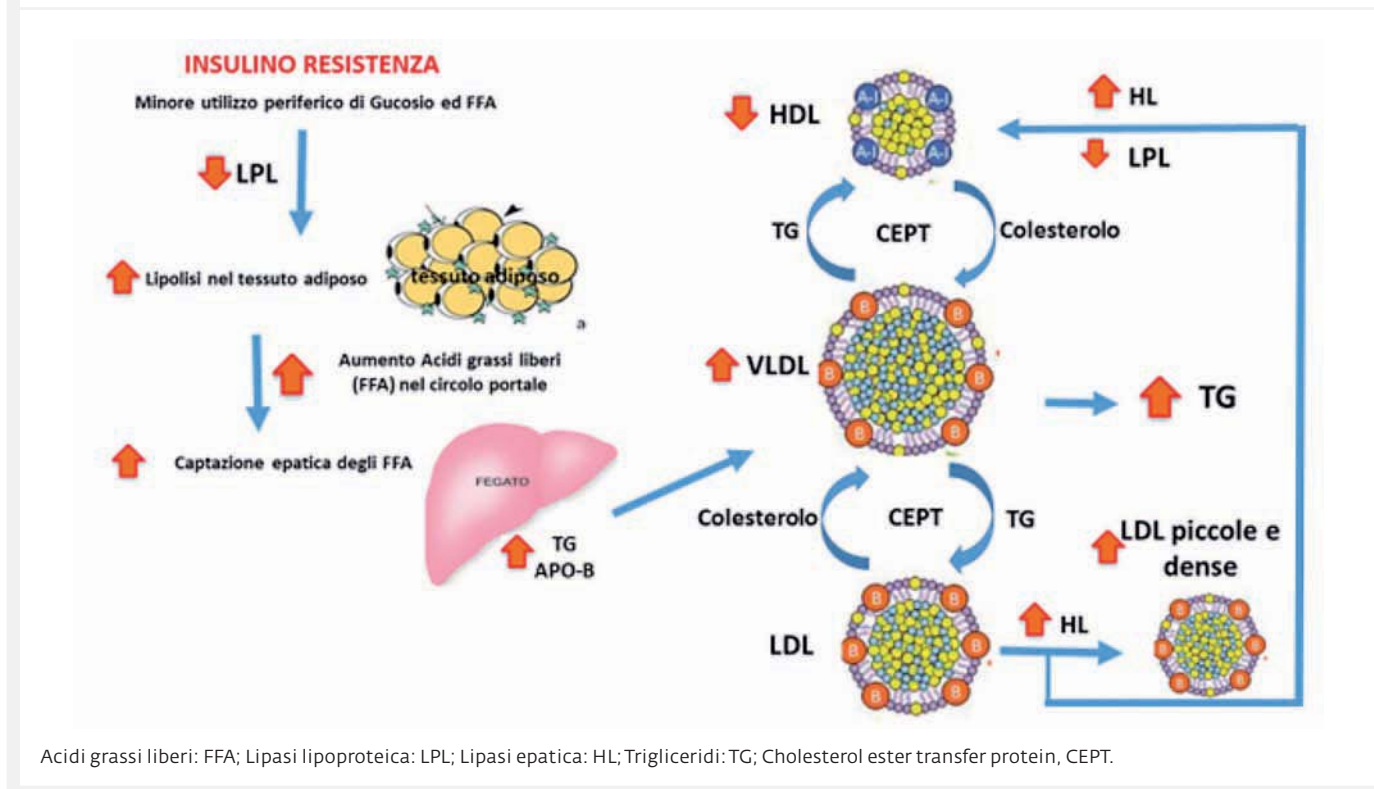
Diabete tipo 2

I meccanismi patogenetici responsabili della dislipidemia nel paziente con diabete sono vari e complessi e ciò rende conto anche della difficoltà della gestione terapeutica che non può quindi esaurirsi solo con il controllo glicemico (1). La patogenesi di tali alterazioni è da ricondursi principalmente all'insulino-resistenza (Figura 1). Fisiologicamente, tra le azioni svolte dall'insulina, c'è la soppressione della lipolisi nel tessuto adiposo. In un soggetto insulino-resistente, come il paziente con DM2, abbiamo un'inadeguata soppressione di tale meccanismo ed un'aumentata liberazione di acidi grassi che vengono veicolati al fegato. L'aumentato flusso di acidi grassi che arriva nel fegato, a sua volta, determina un'aumentata sintesi di VLDL e quindi di trigliceridi, favorita anche dalla ridotta azione di inibizione dell'insulina sulla sintesi epatica di VLDL.

Inoltre, nel paziente con insulino-resistenza, si può avere una ridotta azione della lipasi lipoproteica (LPL), enzima coinvolto nel catabolismo delle VLDL, ed un aumento della lipasi epatica (HL).

Per la ridotta azione della lipasi lipoproteica si assiste, quindi, ad una riduzione del catabolismo delle VLDL e, conseguentemente, ad un aumento dei trigliceridi, soprattutto in fase postprandiale.

Figura 1 ♦ Fisiopatologia della dislipidemia nel diabete tipo 2.



Inoltre, la concomitante presenza della ridotta attività della lipasi lipoproteica e dell'aumentata attività della lipasi epatica favorisce il catabolismo delle HDL, che quindi possono essere ridotte nel paziente con diabete (1) (Figura 1).

Come detto, nei pazienti con DM2 accanto a tali alterazioni assistiamo anche ad un'aumentata presenza in circolo di LDL piccole e dense, particolarmente aterogene. Ciò probabilmente dipende dal fatto che l'aumento delle VLDL, per i meccanismi appena citati, favorisce gli scambi (mediati dall'enzima cholesterol ester transfer protein, CEPT) di trigliceridi ed esteri del colesterolo tra VLDL e LDL. Le LDL cedono gli esteri del colesterolo e si arricchiscono in trigliceridi, su cui può agire la lipasi epatica la cui attività, come detto, può essere aumentata. L'aumentata attività della lipasi epatica, idrolizzando i trigliceridi delle LDL, porta alla formazione di LDL piccole e dense (1).

È bene, inoltre, ricordare che, comunque, in un paziente diabetico con dislipidemia vanno sempre ricercate eventuali cause concomitanti di dislipidemia come l'insufficienza renale, il distiroidismo, le dislipidemie familiari, l'abitudine all'alcol, l'uso di estrogeni per citarne solo le più frequenti.

Diabete tipo 1

Il diabete mellito tipo 1 (DM1) è una patologia caratterizzata essenzialmente dalla distruzione immuno-mediata della beta cellula e dal deficit insulinico, piuttosto che dalla insulino-resistenza. Ma, data l'aumentata prevalenza di obesità anche nella popolazione infantile, ormai non è raro trovarsi di fronte a pazienti con DM1 ed obesità e conseguentemente con le alterazioni tipiche anche della insulino-resistenza presenti nel diabete tipo 2. Più specificatamente, però, nel DM1 possiamo avere alterazioni del metabolismo delle lipoproteine se ci troviamo di fronte ad un paziente con grave scompenso glicemico. Tali alterazioni riguardano soprattutto l'aumento delle VLDL. In questa situazione l'importante deficit insulinico, che è alla base dello scompenso glicemico, determina anche una riduzione dell'attività della lipasi lipoproteica. L'ottimizzazione della terapia insulinica con il raggiungimento di un buon compenso glicemico esita in una normalizzazione del profilo lipidico con aumento anche delle HDL. Quindi, nel paziente con DM1, in assenza di obesità ed in buon compenso glicemico, non dovrebbe essere presenti importanti alterazioni del metabolismo lipidico, almeno di tipo qualitativo.

PREVALENZA DELLA DISLIPIDEMIA NEL DIABETE

Le anomalie del profilo lipidico sono assai comuni nel DM2, ma la prevalenza di queste varia tra le differenti popolazioni. I dati di prevalenza disponibili in letteratura provengono essenzialmente da studi condotti in area anglosassone e da registri svedesi. Globalmente tali studi hanno riportato una prevalenza di dislipidemia di circa il 35-50%. La prevalenza della dislipidemia può chiaramente differire in popolazioni diverse in relazione a differenti stili di vita ed alle caratteristiche genetiche delle popolazioni stesse. In Italia non esistono stime ufficiali provenienti da un registro nazionale sulla prevalenza della dislipidemia nel paziente diabetico; sono però disponibili dati derivati da analisi di database amministrativi, studi di coorte e di intervento (2-4). È difficile confrontare dati provenienti da studi che presentano notevoli differenze nella metodologia di raccolta dei dati (interviste telefoniche, database amministrativi, data base clinici etc.) e nella tipologia della popolazione in studio (popolazione diabetica non in carico a strutture specialistiche, popolazione afferente ai centri diabetologici specialistici), ma, comunque, si può avere una panoramica dell'entità del problema (Tabella 1).

In particolare lo Studio DAI (2), studio multicentrico (157 centri specialistici partecipanti), ha rilevato una prevalenza di ipercolesterolemia (definita come colesterolo totale ≥ 200 mg/dL e/o trattamento con farmaci ipolipemizzanti) del 60% negli uomini e 72% nelle donne ed il 75% degli uomini e l'87% delle donne hanno in generale problemi di alterazioni lipidiche (considerando anche alterazioni dei valori dei trigliceridi e/o del colesterolo HDL, oltre che del colesterolo totale). Nel Sistema di sorveglianza PASSI (3) (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) invece, solo il 45% dei diabetici ha dichiarato di aver ricevuto diagnosi di ipercolesterolemia. Va precisato che il sistema di sorveglianza PASSI è basato su interviste effettuate ai pazienti dalle ASL Data la modalità di raccolta dei dati (interviste) la prevalenza è sicuramente sottostimata.

Ancora nello Studio QUADRI (4) (Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane), che è un'indagine trasversale sulla qualità dell'assistenza ai pazienti diabetici, il 44% degli intervistati ha dichiarato di avere il colesterolo elevato; la frequenza è maggiore nelle donne (47% nelle donne vs 42% negli uomini). Ancora una volta, la rilevazione dei dati è stata effettuata attraverso un questionario standardizzato somministrato tramite intervista e, pertanto, anche in questo caso è probabile una sottostima rilevante.

Tabella 1 ♦ Prevalenza della dislipidemia nel diabete (dati italiani).

Studio	Metodi	Prevalenza stimata
DAI	Studio di coorte	60% (uomini) 72% (donne)
PASSI	Intervista	45%
QUADRI	Intervista	42% (uomini) 47% (donne)

OBIETTIVI TERAPEUTICI

Studi epidemiologici e di intervento confermano che la riduzione del c-LDL è associata ad una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Pertanto le linee guida italiane ed internazionali (americane ed europee) sottolineano l'importanza del c-LDL come principale bersaglio della terapia ipolipemizzante per la prevenzione degli eventi cardiovascolari anche nelle persone con diabete, pur non essendo l'aumento del colesterolo LDL una caratteristica specifica della dislipidemia diabetica.

Per i pazienti con diabete le raccomandazioni italiane suggeriscono livelli di c-LDL target diversificati in funzione del rischio cardiovascolare globale del paziente (Tabella 2) (5).

Obiettivo ottimale è un valore di c-LDL < 100 mg/dl per tutti i diabetici ma nei pazienti in prevenzione secondaria o con più fattori di rischio cardiovascolare e, pertanto, a rischio cardiovascolare molto elevato, i livelli di colesterolo LDL devono essere < 70 mg/dl (Tabella 2). Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, C-HDL e trigliceridi)

dovrebbe essere effettuato almeno annualmente o a intervalli più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dei target terapeutici (5).

Il valore di c-LDL, comunque, non dovrebbe essere l'unico obiettivo terapeutico da raggiungere. È ben noto che esiste un rischio cardiovascolare residuo nei pazienti con diabete tipo 2 e c-LDL a target. Anche elevati livelli di trigliceridi (TG) e bassi valori di colesterolo HDL (c-HDL), infatti, rappresentano un importante fattore predittivo di coronaropatia; il loro impatto sulla patologia cardiovascolare è, però, più controverso rispetto al c-LDL e soprattutto i benefici clinici derivanti dalla strategie atte alla loro normalizzazione non hanno trovato conferma completa negli studi di intervento. Pur con questo limite, ulteriori obiettivi della terapia dovrebbero essere, quindi, il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna (Tabella 2) (5).

Anche i valori di apoB ed il rapporto apoB/apoA1 possono potenzialmente costituire un ulteriore indice di rischio CV oltre che un obiettivo della terapia, ma raramente vengono praticati nella routine clinica per via dei costi e per i limiti legati alla standardizzazione dei metodi di dosaggio.

Tabella 2 ♦ Obiettivi della terapia ipolipidemizzante.

Parametro	In assenza di altri Fattori di rischio CV	Pz con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl
HDL	>40 Uomini; >50 donne	
Trigliceridi	<150 mg/dl	

Standard di cura del diabete 2014

STRATEGIA TERAPEUTICA

Considerando la complessità delle alterazioni lipidiche nel diabete, anche la strategia terapeutica da attuare risulta complessa (Figura 2).

Bisogna, prima di tutto, ottimizzare il compenso glicemico e prevedere una modifica dello stile di vita riguardante sia l'attività fisica che le abitudini alimentari, incentivando una dieta ricca in fibre e povera in grassi saturi e colesterolo, ed un incremento dell'attività fisica aerobica. Se siamo in presenza di sovrappeso o franca obesità, bisogna ridurre l'eccesso ponderale. Tali misure possono determinare un miglioramento dell'insulino-resistenza e delle alterazioni lipidiche ad essa associate.

Se gli obiettivi terapeutici non vengono raggiunti con il solo intervento sullo stile di vita, si deve pensare ad un approccio farmacologico. La terapia farmacologia dovrebbe sempre essere accompagnata da interventi sullo stile di vita e, inoltre, l'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo. La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti diabetici con livelli di colesterolo LDL non a target con il solo intervento non farmacologico. Ci sono, infatti chiare evidenze di un beneficio clinico importante sulla riduzione degli eventi cardiovascolari con l'uso delle statine.

Studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato come ridotte concentrazioni di colesterolo HDL siano associate ad un aumentato rischio cardiovascolare; per tale motivo anche l'aumento delle HDL può rappresentare un importante obiettivo terapeutico. Le opzioni per aumentare i livelli di HDL prevedono, innanzitutto, l'intervento deciso sullo stile di vita con incremento dell'attività fisica, diminuzione del peso corporeo e cessazione del fumo di sigaretta. Le opzioni farmacologiche a nostra disposizione, però, non hanno fornito finora risultati incoraggianti in termini di beneficio sugli eventi cardiovascolari come sarà detto tra breve. Anche per i trigliceridi l'intervento sullo stile di vita - riduzione di peso associata ad attività fisica - mirato alla riduzione della insulinoresistenza può essere sufficiente per il raggiungimento del target terapeutico. Se questa misura da sola non basta, occorre associare un trattamento farmacologico. I farmaci raccomandati sono i fibrati, anche se i benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare non sono così chiari come per le statine.

Statine

Le statine sono la classe di farmaci più ampiamente studiata per il trattamento della ipercolesterolemia e con provati benefici sugli eventi cardiovascolari. Le statine sono inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG CoA, enzima chiave della via biosintetica del colesterolo) e, pertanto, determinano una riduzione della sintesi epatica di colesterolo. La riduzione nella sintesi del colesterolo determina un'augmentata espressione da parte degli epatociti dei recettori per le LDL, che, a sua volta, determina un'augmentata rimozione delle LDL circolanti. Le statine sono in grado di abbassare i livelli di c-LDL dal 20% fino ad oltre il 50% a seconda della dose ma anche del tipo di statina utilizzata; Atorvastatina e Rosuvastatina sono le due molecole della classe a maggiore azione ipocolesterolemizzante.

Molti studi clinici controllati e randomizzati hanno dimostrato l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria. I dati nei pazienti con diabete tipo 2 confermano quelli ottenuti nei non diabetici: per ogni riduzione di 1 mmol/L (~40 mg/dL) di c-LDL si riduce di circa il 21% il rischio di infarto, rivascolarizzazione e ictus ischemico. Quanto maggiore è la riduzione assoluta di c-LDL ottenuta tanto maggiore sembra essere il beneficio. Non è stato osservato finora un valore soglia di c-LDL al di sotto del quale il beneficio sia assente (6). Gli effetti delle statine nei pazienti con diabete tipo 1 sono meno studiati, ma i dati disponibili sembrano confermarne i vantaggi (6).

Le statine sono farmaci abbastanza ben tollerati anche se è importante ricordare alcuni potenziali effetti collaterali come la miopatia, che, in alcuni casi, riduce la compliance alla terapia. Inoltre è stato documentato un peggioramento del compenso glicemico nelle persone con diabete ed un aumento del rischio di diabete nelle persone non diabetiche. Altri effetti collaterali potenziali come l'aumento del rischio di stroke emorragico rimangono controversi. In ogni caso il rischio legato alla comparsa di questi effetti collaterali è largamente superato dal beneficio sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, in particolare nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.

Ezetimibe

L'ezetimibe è indicato come trattamento di secondo livello in associazione alle statine nei pazienti che con la sola statina, al massimo dosaggio tollerato, non raggiungono il target terapeutico di c-LDL. L'ezetimibe inibisce in maniera mirata l'assorbimento intestinale di colesterolo. Agisce sulle micelle di colesterolo alimentare e sul riassorbimento degli acidi biliari. L'impatto favorevole dell'utilizzo di ezetimibe sulla riduzione dei livelli di colesterolo LDL è stato ampiamente dimostrato e, quando utilizzato in aggiunta alle statine, offre una riduzione ulteriore del 20-25% dei livelli di c-LDL (7-8). Inoltre, lo studio IMPROVE IT (9) ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine determina, insieme ad un'ulteriore significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL (circa 54mg/dl vs 70 mg/dl), anche una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari confermando i dati dello studio SHARP (10° effettuato in pazienti con insufficienza renale cronica).

Inibitori della PCSK9

Questa nuova classe di farmaci è già approvata in Italia ma non è rimborsabile.

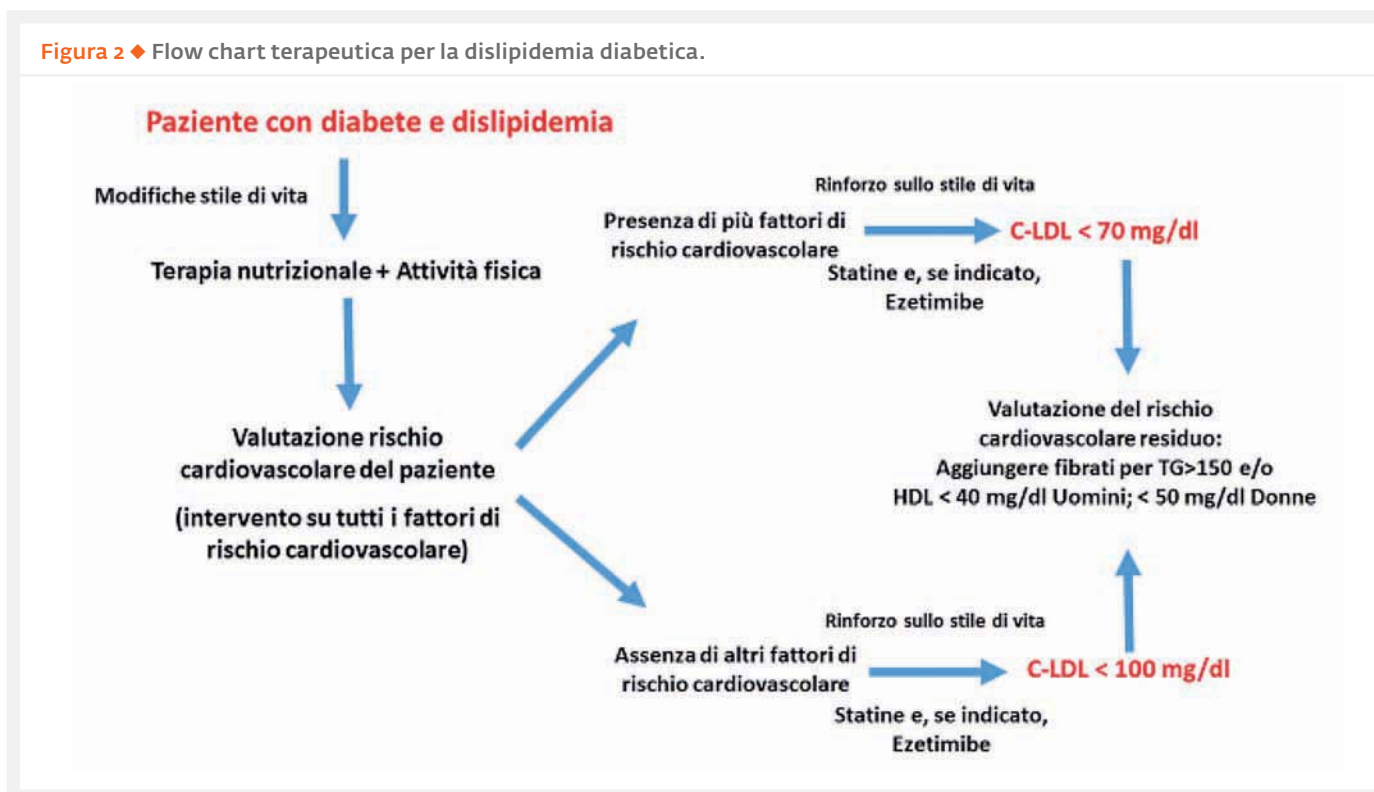
Essi agiscono inibendo l'attività della proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9), che è una proteina coinvolta nella degradazione del recettore delle LDL; l'inibizione di questa proteina aumenta i recettori disponibili per il catabolismo delle LDL, favorendone così la riduzione in circolo. Negli studi di registrazione è stato dimostrato che riducono il c-LDL di oltre il 60% in pazienti già in trattamento con statine; inoltre l'analisi post-hoc sugli eventi cardiovascolari sembra indicare una riduzione statisticamente significativa del rischio cardiovascolare. A tutt'oggi non esistono trial disegnati specificatamente per pazienti diabetici ma nel 2016 è stata pubblicata una metanalisi che ha combinato i dati sui pazienti diabetici arruolati negli studi di intervento e che ha sostanzialmente confermato l'efficacia ipolipidemizzante di questi farmaci anche nelle persone con diabete. (11).

Fibrati, Niacina ed acidi grassi Omega-3

I fibrati, la niacina ed, in parte, gli acidi grassi omega-3 sono farmaci efficaci nel diminuire i valori dei trigliceridi e/o nell'aumentare i valori del colesterolo HDL. Le linee guida italiane raccomandano l'uso dei fibrati nelle ipertrigliceridemie severe e nei pazienti con dislipidemia mista. Nelle dislipidemia mista sono considerati farmaci di seconda

linea da associare alle statine. Il farmaco da preferire è il fenofibrato per il migliore profilo di sicurezza in terapia d'associazione con statine, mentre la combinazione di statine con gemfibrozil è associata ad un aumentato rischio di miopatia. I benefici derivanti dall'utilizzo di fibrati per ridurre il rischio cardiovascolare sono però controversi e senz'altro meno consistenti rispetto alle statine. Nello studio FIELD (12) l'uso della terapia con fenofibrato vs placebo non ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'endpoint primario (morte cardiovascolare e infarto del miocardio), ma, gli eventi cardiovascolari totali, in particolare infarti non fatali e rivascolarizzazioni coronariche e carotidee, sono stati significativamente ridotti dalla terapia con fenofibrato. Lo studio ACCORD LIPID (13), ha valutato l'effetto del fenofibrato in aggiunta alla statina sugli endpoint macrovascolari e sulle complicanze microvascolari rispetto alla sola statina in pazienti a target per il C-LDL (<100 mg/dl). I risultati hanno mostrato una riduzione del 31% degli eventi cardiovascolari maggiori solo nel sottogruppo di pazienti con TG elevati (>200 mg/dl) e HDL basso (<35 mg/dl). I livelli di colesterolo HDL sono inversamente associati alla malattia cardiovascolare. La niacina è un farmaco che aumenta il colesterolo HDL del 15-30% riducendo i trigliceridi del 35% e il colesterolo LDL del 20%, e, quindi, potrebbe essere utile per ridurre il rischio CV Residuo. Ma nello studio HPS-2-THRIVE (14), in cui è stata valutata l'efficacia di niacina in aggiunta a statina, non c'è stato alcun beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. Inoltre la molecola è gravata da effetti collaterali fastidiosi (*flushing*, rossore al volto, pruriti) che limitano notevolmente l'adesione al trattamento. Gli acidi grassi omega 3 sono naturalmente contenuti nell'olio di pesce. La loro assunzione, in dosi farmacologiche (2-3 g al giorno), può ridurre i livelli di TG di circa il 30% e, pertanto, possono costituire un'opzione nel trattamento delle ipertrigliceridemie.

Figura 2 ♦ Flow chart terapeutica per la dislipidemia diabetica.



RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI E PERCENTUALE DI PAZIENTI IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: SITUAZIONE IN ITALIA

Nonostante gli studi di intervento dimostrino inequivocabilmente che il raggiungimento degli obiettivi lipidici, di cui si è parlato in precedenza, sia associato ad una riduzione del rischio cardiovascolare, nella pratica clinica si assiste ad un sottoutilizzo dei farmaci ipolipidizzanti con mancato raggiungimento dei target raccomandati dalle linee guida (Tabella 3).

Dai dati del MIND-it (16), studio condotto tra il 2004-2006 su un'ampia coorte di pazienti con diabete tipo 2, seguiti presso centri specialistici per la cura del diabete, si desume che la maggioranza dei pazienti (83%), non è a target per il c-LDL ed i farmaci ipolipidemizzanti sono utilizzati solo nel 30% dei pazienti arruolati. Anche dati provenienti dallo studio DAI (2), pubblicati nel 2007, evidenziano una percentuale di pazienti diabetici trattati farmacologicamente di solo il 22% negli uomini e 26% nelle donne.

Gli annali AMD dimostrano, negli anni 2005-2009, un lieve miglioramento nell'utilizzo dei farmaci ipolipidemizzanti, dato che nel 2009 i pazienti diabetici in trattamento ipolipidemizzante risultano essere il 41%; ciò nonostante, la percentuale di raggiungimento del valore target di colesterolo <100 mg/dl è di circa il 41%.

Nell'Osservatorio ARNO (17), sistema che integra i dati provenienti da vari database amministrativi (prescrizione farmaci e prestazioni erogati dal SSN, SDO, prescrizione dispositivi per automonitoraggio della glicemia) con i dati anagrafici e socio-demografici, risulta che su 550.000 pazienti diabetici solo il 48% è in terapia con farmaci ipolipidemizzanti.

Dati più recenti provengono dallo studio TOSCA.it (19); essi evidenziano un ulteriore aumento dell'utilizzo dei farmaci ipolipidemizzanti con un lieve miglioramento nel raggiungimento degli obiettivi prefissati di c-LDL. La percentuale dei pazienti in trattamento con statine è del 61% negli uomini e del 64% nelle donne; comunque, anche da questi dati emerge una persistente difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici in quanto solo il 53% degli uomini ed il 43% delle donne raggiunge gli obiettivi per il c-LDL.

Tabella 3 ♦ Utilizzo dei farmaci ipolipidemizzanti e raggiungimento target (dati italiani).

Studio	% pazienti diabetici in terapia ipolipidemizzante farmacologica	% pazienti diabetici che raggiunge obiettivo c-LDL
MIND-IT	30%	17%
DAI	22% uomini; 26% donne	-
ANNALIAMD	41%	41%
ARNO	48%	-
TOSCA-it	61% uomini; 64% donne	53% uomini; 43% donne

CONCLUSIONI

La gestione della terapia non farmacologica e farmacologica della dislipidemia è complessa come testimoniato anche dal numero piuttosto basso di pazienti che raggiungono gli obiettivi terapeutici. Considerando che gli studi di intervento sono chiari nell'evidenziare i benefici sul rischio cardiovascolare del raggiungimento degli obiettivi terapeutici, specie per il colesterolo LDL, anche nei diabetici, occorre fare ogni sforzo per migliorare l'implementazione delle linee guida. È certamente auspicabile che in futuro ci sia una maggiore sensibilizzazione dei medici al problema della dislipidemia ed alla conoscenza delle strategie terapeutiche, ma è anche necessaria un'attenta informazione e sensibilizzazione dei pazienti per ottenere una maggiore adesione alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Apr; 239(2): 483-495.
2. Lombardo F, Spila Alegiani S, Maggini M, Raschetti R, Avogaro A, Ferrannini E, Giorda C, Mannucci E, Sarli E, Turco S, Velussi M, per il gruppo di Studio DAI. Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI; 2007, 62 p. Rapporti ISTISAN 07/25.
3. La sorveglianza Passi- Rapporto nazionale Passi 2012: diabete <http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2012/diabete.asp>.
4. Risultati nazionali dello studio QUADRI (QUALità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane); Aprile V,

- Baldissera S, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O, Scondotto S, BBinkin N, Giusti A, Maggini M, Perra A, Caffari B, 2007, 66 p. Rapporti ISTISAN 07/10.
5. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito- 2014; <http://www.standarditaliani.it/>.
 6. Kearney PM, Blackwell PM, Collins R, et al, Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371, 117.
 7. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 970-973.
 8. Denke M1, Pearson T, McBride P, Gazzara RA, Brady WE, Tershakovec AM. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome; *Diab Vasc Dis Re.* 2006 Sep; 3(2): 93-102.
 9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
 10. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192.
 11. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, Djedjos CS, Elliott M, Somaratne R, Wasserman SM, Raal F; Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data; *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb; 8: S2213-8587(16).
 12. Keech A, Simes RJ, Bartyer P, et al., :The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9.795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study): randomised controlled trial *Lancet* 2005; 366, 1849.
 13. Ginsberg HN, Bonds D, Lovato LC, et al. : ACCORD Study Group. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl 12A):,56.
 14. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J, for the HPS2-THRIVE Collaborative Group; Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Me.* 2014 Jul 17; 371(3): 203-212.
 15. Fruchard J-C, Sacks FM, Hermans MP, et al: The Residual Risk Reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; :5, 319.
 16. Vaccaro O, Boemi M, Cavalot, De Feo P, Miccoli R, Patti L, Rivellese AA, Trovati M, Ardigò D, Zavaroni I; MIND-IT Study Group. The clinical reality of guidelines for primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes in Italy. *Atherosclerosis.* 2008 Jun;198(2):396-402
 17. *Annali AMD* 2011; Livelli di controllo metabolico, pressorio e Lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete di tipo 2. Gli Anni 2005-2009 a confronto.
 18. Osservatorio ARNO Diabete -Il profilo assistenziale della popolazione con diabete 2015; Rapporto 2015 Volume XXIII - Collana "Rapporti ARNO".
 19. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese AA, Riccardi G; TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Car.* 2012 Dec; 35(12): e82.

Neuropatia e assistenza al diabetico

Vincenza Spallone¹, Cristiana Vermigli²

*Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma "Tor Vergata", Roma¹;
Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia, Perugia²*

EPIDEMIOLOGIA DELLA NEUROPATIA DIABETICA IN ITALIA

Introduzione: definizione e criteri diagnostici

La neuropatia diabetica è in realtà l'insieme di forme cliniche eterogenee. L'identificazione della forma più comune, la polineuropatia diabetica, si basa su criteri diagnostici ridefiniti negli ultimi anni, e deve prevedere la diagnosi differenziale verso le altre forme di neuropatia diabetica e verso cause non diabetiche di polineuropatia. Per queste ragioni, nel valutare gli studi epidemiologici occorre tenere conto di modalità e criteri diagnostici, accuratezza della diagnosi differenziale ed esclusione di fattori confondenti, oltre che delle caratteristiche del campione esaminato e dell'ambito in cui lo studio è stato realizzato [ambulatori o casistiche di medici di medicina generale (MMG), oppure ambulatori diabetologici o specialistici del territorio, ospedalieri o universitari].

Tra le neuropatie diabetiche la forma più tipica e più comune (oltre l'80% dei casi) è la polineuropatia sensitivomotoria (PND), di cui la neuropatia diabetica dolorosa (NDD) è una variante. Forme diffuse e simmetriche sono anche la neuropatia dolorosa acuta e la neuropatia autonoma, mentre le mononeuropatie dei nervi cranici e degli arti, le radiculopatie toraco-addominali, la radiculoplessopatia lombosacrale o amiotrofia, e le multineuropatie multifocali sono forme più rare a distribuzione asimmetrica, focale o multifocale. Nei pazienti con diabete possono presentarsi altre condizioni causa di sintomi neuropatici o simil-neuropatici agli arti inferiori, come la poliradiculopatia infiammatoria demielinizante cronica (CIDP) o la stenosi spinale lombare.

La PND è stata ridefinita di recente come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione ad iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (1, 2). Applicando la definizione di dolore neuropatico dell'*International Association for the Study of Pain (IASP)* (3), la NDD è definita come la forma di PND in cui è presente dolore neuropatico come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somatosensitivo periferico in persone diabetiche.

Le modalità diagnostiche includono la valutazione di sintomi e segni neuropatici, la valutazione quantitativa delle sensibilità con la misura delle soglie di percezione, lo studio elettroencefalografico (ENG) e la biopsia di cute per lo studio delle piccole fibre intraepidermiche. Un approccio diagnostico della PND con valutazione della presenza di sintomi e segni, ed eventuale studio funzionale o morfologico delle fibre nervose, consente una gradazione della certezza o probabilità diagnostica, come segue: 1) PND possibile, se sono presenti sintomi oppure segni di deficit sensitivi simmetrici e distali o di riduzione dei riflessi achillei; 2) PND probabile, se coesistono sintomi e segni; 3) PND confermata, se ai sintomi o ai segni si associano anomalie dello studio ENG o delle piccole fibre (biopsia di cute o soglie di percezione termica) (1, 2, 4). L'identificazione del dolore neuropatico, necessaria per la diagnosi di NDD, avviene su base clinica e può utilizzare questionari di screening che favoriscono la discriminazione del dolore neuropatico da quello nocicettivo come il DN4 (5).

Il dolore neuropatico nella NDD dura tipicamente da almeno 3-6 mesi più di quanto accade solitamente nella neuropatia dolorosa acuta, spesso associata a variazioni rapide del controllo glicemico.

Prevalenza ed incidenza della polineuropatia diabetica

I dati di prevalenza della PND disponibili in letteratura sono influenzati dalle caratteristiche degli studi (modalità di campionamento) e della popolazione studiata, e dall'approccio diagnostico. Una stima affidabile di prevalenza della PND con diagnosi basata su criteri clinici (valutazione di sintomi e segni di deficit sensitivo-motori) si colloca intorno al 30% sia in casistiche ospedaliere (mediana del 30% in sei studi nel diabete di tipo 2 e del 17% in 3 studi nel diabete di tipo 1), sia in studi di popolazione o casistiche di MMG (31% per il diabete di tipo 1 e 32% per quello di tipo 2), con range dal 13 al 54% nel diabete di tipo 1 e dal 17 al 75% nel diabete di tipo 2 (6).

Gli scarsi studi longitudinali disponibili forniscono dati di incidenza annuali di PND clinica dal 1.7% (7) al 3.2% (8, 9) nel diabete di tipo 1, e dal 2% al 8% in quello di tipo 2 (10-13). Per quanto vi siano dati indicativi di una riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari incluse le amputazioni nella popolazione diabetica (14), anche in Italia (15), mancano dati sull'evoluzione nel tempo della incidenza di questa come di altre complicanze microangiopatiche del diabete. È segnalata una riduzione di incidenza della PND in pazienti con diabete di tipo 1 diagnosticato negli anni 70 rispetto a pazienti con diagnosi anteriore, a testimoniare una migliore storia naturale della complicanza negli ultimi decenni almeno nel diabete di tipo 1 (16).

Prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia

Gli studi di prevalenza della PND condotti in Italia sono sintetizzati nella Tabella 1 (17).

Studi di popolazione: studio SNES e studio ILSA

Il *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group* ha pubblicato nel 1993 una indagine epidemiologica sulla prevalenza di neuropatia diabetica (diverse forme cliniche) condotta a Santa Teresa di Riva (Messina) e Terrasini (Palermo) (18), dove il 90% dei residenti era stato sottoposto a somministrazione porta a porta di uno strumento di screening (questionario e valutazione della deambulazione e del mantenimento della stazione eretta a occhi chiusi) e nei casi positivi ad esame neurologico completo da parte di un neurologo. La diagnosi si basava su giudizio clinico del neurologo e sulla presenza di una precedente diagnosi di diabete ed esclusione di altre cause di neuropatia. La prevalenza di neuropatie diabetiche periferiche risultava essere di 268.2 casi su 100000 abitanti, 39 casi complessivamente di cui 30 di PND e 9 di altre forme asimmetriche. Non essendo stata eseguita una indagine contestuale sulla prevalenza di diabete, non è possibile ricavare direttamente dati di prevalenza di PND, ma per una prevalenza di diabete noto in Italia stimata intorno al 3% a metà degli anni 90 (19) si otterrebbe una prevalenza di PND del 6.9%. La prevalenza di neuropatie diabetiche aumentava con l'età ed era più che doppia nel sesso femminile (17, 18).

La prevalenza di polineuropatie simmetriche distali (PN) è stata valutata all'interno dell'*Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)*, uno studio di popolazione sulle condizioni croniche invalidanti associate all'età, che ha interessato 4 comuni e 4 quartieri di diverse città (17, 20) (Tabella 1). Un campione di 5632 soggetti è stato valutato in una prima fase di screening con questionario su sintomi neuropatici (dolore urente distale, intorpidimento/parestesia), diagnosi precedente di PN e farmaci assunti, e breve esame neurologico (marcia sui talloni, riflessi achillei, sensibilità tattile e dolorifica), e una seconda fase solo nei soggetti positivi allo screening (almeno un sintomo o diagnosi nota o almeno un test anormale all'esame neurologico) con conferma da parte di un collega neurologo con esame neurologico e storia clinica completi e giudizio clinico conclusivo. Confermata la diagnosi di neuropatia clinica si procedeva alla sua classificazione eziologica soprattutto in base alle informazioni cliniche disponibili. La prevalenza di PN nei diabetici era del 22.35% rispetto al 6.98% in tutto il campione. Nei diabetici la prevalenza aumentava con l'età ma solo fino a 79 anni, perché dopo questa età si osservava un declino per supposto effetto della storia naturale del diabete o effetto sopravvivenza o altri effetti biologici (20). Lo studio ILSA includeva anche un follow-up di 3.9 anni in 2845 soggetti esenti da PN. L'incidenza di PN nei diabetici era di 32.2/1000 persone/anno (95% CI 21.7-42.7) rispetto a 5.8 nei non diabetici, e complessivamente il 49% di nuovi casi erano attribuibili a PND, essendo l'età (e non il sesso) predittore della comparsa di PN nei diabetici (RR per ogni anno di età di 1.07) (20). Da notare che i dati riguardavano sia forme di PND sia forme di PN di diversa eziologia.

Tabella 1 ♦ Descrizione analitica degli studi epidemiologici di prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia in ordine cronologico: autore (anno), disegno dello studio, città o regione dello studio, numero e tipo di diabete del campione studiato, metodi e criteri diagnostici, valori di prevalenza, correlati clinici ed eventuali commenti. Modificata da 17.

Autore (anno)	Disegno studio	Paese	Numero (tipo)	Metodi diagnostici	Criteri diagnostici	Prevalenza (%)	Correlati clinici	Commenti
Savettieri per SNES Group (1993)	Studio di popolazione porta a porta	Santa Teresa di Riva (Messina), Terrasini (Palermo)	14540 di 16149 residenti (non nota prevalenza diabete) (soggetti di età ≤12 anni non screenati ma inclusi nei calcoli di prevalenza)	Screening con questionario ed esame deambulazione su punte e talloni e manovra di Romberg; esame neurologico	Positività allo screening confermato da esame clinico neurologico e diagnosi nota di diabete senza altre cause di neuropatia	Nella popolazione generale 0.268 (PND e neuropatie diabetiche focali); 0.206 (solo PND)	Età e sesso femminile	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico (neurologo) dei positivi. No ENG, questionario non specifico per i sintomi neuropatici della PND, probabile sottostima dei casi asintomatici; no dati su prevalenza del diabete
Veglio per GdS Neuropatia SID Piemonte (1993)	22 centri diabetologici, campione random	Alba, Alessandria, Biella, Carmagnola, Chieri, Chivasso, Cuneo, Fossano, Ivrea, Pinerolo, Rivarolo, Santhià, Torino, Torre Pellice, Valenza, Verbania, Vercelli (Piemonte)	379 tipo 1	Questionario sintomi motori, sensitivi, autonomici e disfunzione erettile; riflessi rotulei e achillei; presenza di ulcere; sensibilità vibratoria con diapason; 2 test cardiovascolari	Due anomalie tra: 1) questionario sintomi score >1 uomini, >2 donne; 2) assenza riflessi achillei e rotulei o presenza di ulcere pregresse o in atto, 3) assenza sensibilità vibratoria all'alluce o malleolo esterno destro, 4) anomalie del test del deep breathing o ipotensione ortostatica	28.5 neuropatia diabetica (somatica e autonómica); 7.2 non sintomatica; 21.3 sintomatica	Età e durata diabete	Ampia casistica rappresentativa popolazione tipo 1 Includa sia forma somatica sia autonómica; possibile sottostima per campione randomizzato non partecipante di età e durata superiori a quelli del campione partecipante.
Scionti (1993)	2 centri diabetologici ospedalieri, campione random	Perugia, Gualdo Tadino (Umbria)	44 tipo 1; 226 tipo 2 (età media 55 anni, durata diabete media 10.6 anni)	Questionario 10 sintomi; valutazione riflessi rotulei e achillei + forza e trofismo muscolare + ispezione piedi	Questionario sintomi score >4 (età ≤50 anni) e >5 (età >50 anni), esame neurologico score >3	34 (presenza di segni); 33.6 (presenza di sintomi); 8.1 (presenza di segni e sintomi)	Età e durata diabete	Non valutazione deficit sensitivi, no ENG; limiti di normalità derivati da gruppo di controllo e più restrittivi; sintomi autonomici inclusi nel questionario
Gentile per SIMSDN Group (1995)	13 centri diabetologici ospedalieri e territoriali	Salerno, Nola, Napoli, Cava dei Tirreni, Pompei, Torre Annunziata, Castellammare di Stabia, Portici, Nocera Inferiore, Benevento, Avellino, Caserta (Campania)	198 tipo 2, 6 tipo 1, età media 58 anni, durata diabete media 9 anni	ENG con conduzione sensitiva dei nervi mediano, ulnare, e surale, conduzione motoria dei nervi ulnare e peroniero	Due nervi alterati (almeno uno tra surale e peroniero)	23.8, 9 sintomatica	-	Esclusione accurata di confondenti e condizioni causa potenziale di PND. Dati di prevalenza forniti solo per diagnosi basata su ENG, malgrado valutazione sintomi, segni e VPT.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Study Group (1996)	9 (su 26) centri diabetologici ospedalieri italiani dello EURODIAB IDDM Complications Study	Bari, Cagliari, Milano, Padova, Perugia, Pisa, Roma, Torino, Verona	989 (tipo 1)	Sintomi neuropatici e autonomici, riflessi rotulei e achillei, VPT, test del lying to standing e ipotensione ortostatica	Due alterazioni tra 1) sintomi neuropatici e autonomici, 2) riflessi rotulei e achillei, 3) VPT, 4) test dei riflessi cardiovascolari	28 neuropatia diabetica (somatica e autonómica)	Età, durata diabete, HbA1c, altezza, retinopatia, fumo, HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, trigliceridemia	Nella definizione di neuropatia diabetica anche neuropatia autonómica, non valutati tutti i deficit sensitivi, prevalenza nei 9 centri italiani dal 15 al 40%; no ENG.

Beghi per IGPSG (1997)	27 ambulatori di MMG, campione random	Varese, San Giovanni Rotondo (FG)	4191, ≥55 anni selezionati random da 19882 pazienti richiedenti visita nel corso di 1 anno, (347 con diabete noto)	Screening con questionario sintomi; conferma con esame neurologico	Screening positivo (≥2 sintomi) confermato da esame clinico neurologico (compromissione di 2 funzioni nervose tra forza, sensibilità e riflessi a distribuzione simmetrica distale)	19	Durata diabete, glicemia a digiuno e glicemia postprandiale	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening dei sintomi e 2. conferma con esame neurologico. No ENG; esclusione dei casi asintomatici; dati relativi a età ≥55 anni.
Fedele (1997)	109 ambulatori diabetologici	Italia Nord, Centro, Sud	8757 (14.6% tipo 1 e 85.4% tipo 2; 51.2% uomini); età media 55.8 anni	DNI (score ispezione piedi e deficit sensitivi); DNS (score esame neurologico + ENG 5 nervi)	DNI score >2; DNI >2 confermato da DNS (score esame neurologico >6 o ENG anormale in 1 nervo su 5)	32.3 (anormalità DNI) 28.2 (anormalità DNI e DNS)	Età e durata associati a gravità (classi di score DNS)	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico e ENG dei positivi. No valutazione dei sintomi con possibile sottostima.
Balderschi per ILSA (2007)	Studio di popolazione	Casamassima (BA), Fermo (MC), Impruneta (FI), Rubano-Selvazzano (PD), un quartiere di Catania, Genova, Milano, e Napoli	Campione di 5632 soggetti (di 44737); età media 74.3 anni (range 65-84); 49.9% uomini	Screening con questionario e breve esame neurologico; conferma con esame neurologico e valutazione clinica	Screening positivo (sintomi o diagnosi o 1 test neurologico anormale) confermato da valutazione clinica neurologica	Prevalenza nella popolazione generale 2.91; nei diabetici 22.35 (IC 95%, 18.98-25.72)	Prevalenza aumenta con età fino a 79 anni e poi declina	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening con sintomi e segni e 2. conferma clinica dei positivi. No ENG, no valutazione dei soggetti screening negativi; dati relativi a età ≥65 anni
Rubino (2007)	38 MMG e diabetologi selezionati da database nazionale, campione random di 10 pazienti >18 anni con diabete	Italia diverse regioni (distribuzione regionale omogenea)	51 tipo 1, 245 tipo 2	Non indicati criteri minimi	Criteri diversi: storia clinica, sintomi neuropatici, esame neurologico, esame ENG, esami di laboratorio	23.1	34% tipo 1 e 25% tipo 2 con PND presentavano storia di ulcere e amputazioni	Valutazione retrospettiva delle cartelle ambulatoriali; criteri diagnostici per PND non indicati; non screening universale dei pazienti asintomatici.
Bellavere (2008)	Centro diabetologico ospedaliero universitario	Verona	1260 tipo 1 e 2	Questionario sintomi, VPT, monofilamento	Sintomi neuropatici e autonomici, anormalità della VPT, anormalità della sensibilità al monofilamento	Non ricavabile per PND; 52.7 (presenza di sintomi), 24 (anormalità VPT); 10 (anormalità monofilamento)		Alta numerosità, valutazione retrospettiva, indicata prevalenza delle anormalità isolate, inclusi anche sintomi autonomici. Dati preliminari.
La Cesa (2011)	8 ambulatori diabetologici e neurologici ospedalieri e universitari	Roma, Milano, Genova, Ferrara, Napoli, Verona	596 tipo 1 e 2	Esame neurologico, esame ENG, DN4	Presenza di segni neuropatici + alterazioni ENG +/- positività DN4	36 (13 per NDD)	Durata diabete e HbA1c per PND, non per NDD	Diagnosi accurata. Dati preliminari.
Marino (2014)	Ambulatorio diabetologico ospedaliero	Gubbio	46 tipo 1, 340 tipo 2	Questionario sintomi; DNI; VPT, monofilamento, Neurotip (puntura di spillo), Thio-term (stimolo termico)	Presenza di sintomi e/o segni neuropatici	36.2 (possibile: presenza di sintomi o segni); 20.2 (probabile: presenza di sintomi e segni)	Età, durata diabete, nefropatia, retinopatia, pressione arteriosa, BMI, uricemia	Utilizzo dei criteri di grading della certezza diagnostica; solo analisi univariate
Salvotelli (2015)	Centro diabetologico ospedaliero universitario	Verona	3591 tipo 2	Questionario MNSI; ispezione piede; VPT, riflesso achilleo	Presenza di sintomi e/o segni neuropatici	30.6 (possibile: presenza di segni); 3.7 (possibile: presenza di sintomi)	Età, BMI, HbA1c, ABI	Alta numerosità. Valutazione retrospettiva. Possibile sottostima delle forme sintomatiche per alto cut-off per anormalità questionario. Non dati prevalenza casi con sintomi e segni.

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ENG: Esame elettroencefalografico; GdS: Gruppo di studio; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; VPT: soglia di percezione vibratoria; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; MMG: Medici di medicina generale; DNI: Diabetic Neuropathy Index; DNS: Diabetic Neuropathy Score; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IC: intervalli di confidenza; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions; NDD: neuropatia diabetica dolorosa; ABI: indice caviglia-braccio.

Questo studio prevedeva uno screening di tutto il campione di popolazione, e forniva dati di incidenza per la prima volta in uno studio di popolazione. Limiti dello studio erano la mancata conferma della diagnosi mediante esame ENG, la mancata valutazione dei soggetti negativi allo screening, ma la modalità di screening aveva una sensibilità del 94.7% e specificità del 70%, e infine l'applicabilità dei valori osservati ad età ≥ 65 anni. È utile ricordare comunque che il 66.3% della popolazione diabetica in Italia ha una età ≥ 65 anni (21).

Studi condotti in ambulatori di MMG: studio IGPSG

Una indagine sulla prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche in età geriatrica (≥ 55 anni) – l'*Italian General Practitioner Study Group* (IGPSG) – è stata condotta in due comuni italiani da 27 MMG, con complessivamente 31685 assistiti (22) (Tabella 1). Un campione random degli assistiti tra quelli di età ≥ 55 anni richiedenti una visita nell'arco di un anno, è stato sottoposto a un questionario su 7 sintomi neuropatici (crampi, sindrome delle gambe senza riposo, piedi urenti, dolore muscolare, problemi nel maneggiare oggetti, compromissione dell'andatura e della stazione eretta, parestesie distali), e quelli positivi allo screening (con almeno 2 sintomi) sono stati inviati dal neurologo per un esame neurologico completo. Per la definizione del caso occorre la presenza di sintomi e di almeno due funzioni nervose compromesse tra forza, sensibilità e riflessi agli arti superiori e/o inferiori con una distribuzione simmetrica e distale. A fronte di una prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche (di diversa eziologia) nel campione studiato del 3.6%, quella di PND era di 1.6%, mentre nei 347 diabetici identificati nel campione (8.3% dei soggetti studiati) la prevalenza risultava essere del 19% (*odds ratio* 8.8). Durata del diabete e glicemia a digiuno e post-prandiale erano i correlati clinici della PND (22). Essendo lo screening basato sulla presenza di sintomi neuropatici con esclusione di pazienti asintomatici, una sottostima della prevalenza di PND era possibile.

Studi condotti in centri diabetologici

In uno studio multicentrico in 22 centri diabetologici, promosso dal Gruppo di Studio (GdS) Neuropatia della SID sezione Piemonte (23) a partire da una popolazione di 766 pazienti con diabete di tipo 1 di età 15-59 anni, sono stati randomizzati 467 e selezionati 379 pazienti, 27 pazienti per 3 gruppi di età (15-29, 30-44, 45-59 anni) equamente distribuiti tra uomini e donne. Sono stati valutati sintomi autonomici, disfunzione erettile, sintomi motori e sensitivi ispirandosi al questionario strutturato a punteggio del *Neurological Symptom Score* (24) con un cut-off per positività in ciascuna delle 4 sottosezioni >1 per gli uomini e >2 per le donne (in accordo alle risposte in 117 soggetti di controllo). La valutazione dei segni comprendeva i riflessi rotulei ed achillei, la presenza di ulcere pregresse o in atto, la sensibilità vibratoria con diapason all'alluce e al malleolo esterno di destra. Erano anche eseguiti due test cardiovascolari di neuropatia autonoma (CART) (deep breathing e ipotensione ortostatica). La prevalenza di sintomi sensitivi era del 16.9%, di sintomi motori del 24.01%, la prevalenza di neuropatia diabetica (in base a due anomalie tra sintomi, esame neurologico, sensibilità vibratoria e CART) era del 28.5%, con molte più forme sintomatiche (21.3%) che asintomatiche (7.2%) (23). In questo studio veniva seguita la valutazione diagnostica proposta nella San Antonio Conference sulla neuropatia diabetica del 1988 (24, 25) e quindi i dati riguardavano le forme sensitivomotoria ed autonoma della polineuropatia diabetica. Il vantaggio dello studio è nell'ampia casistica di pazienti di tipo 1 e nelle modalità di selezione del campione che dovevano garantire la rappresentatività rispetto alla popolazione di pazienti con diabete di tipo 1 del Piemonte. Tuttavia, come riconosciuto dagli autori, gli 88 pazienti randomizzati che non avevano partecipato allo studio erano di età e durata maggiori di quelli partecipanti con possibile sottostima della prevalenza reale di neuropatia diabetica. Si osservava infatti un trend verso un'associazione tra prevalenza di neuropatia diabetica e sia età sia durata di diabete.

Nel 1993 Scionti e coll. hanno valutato la prevalenza di PND in 44 diabetici di tipo 1 e 226 di tipo 2 (età media 55 anni) selezionati in maniera casuale tra quelli afferenti a due centri diabetologici ospedalieri (26). Erano utilizzati il questionario di 10 domande (5 relative a sintomi somatici e 5 autonomici, range 0-20) e l'esame obiettivo (valutazione dei riflessi rotuleo e achilleo, trofismo e forza muscolare e ispezione del piede, punteggio 0-24) del Protocollo di screening della neuropatia diabetica messo a punto dal GdS Neuropatia della SID nel 1989 (27). I cut-off per la positività del questionario e dell'esame obiettivo erano stati stabiliti in base ad una popolazione di riferimento di 212 soggetti normali (età media 41 anni). Pertanto la prevalenza di PND era risultata del 34% (punteggio >3 all'esame obiettivo) e quella di PND sintomatica del 8.1% (positività all'esame obiettivo più punteggio al questionario >4 per età ≤ 50 anni e >5 per età >50 anni). La preva-

lenza aumentava con età (da 6.6% con età <30 anni a 37.8% con età superiore a 50 anni) e durata del diabete (da 23.8 con durata <11 anni a 53.6% con durata >20 anni) (26). L'ambito specialistico ospedaliero dello studio e l'assenza di un esame delle sensibilità possono aver prodotto effetti di segno opposto sulla stima della prevalenza di PND.

Nello studio multicentrico del *Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy (SIMSDN) Group* condotto in 13 centri diabetologici campani (28), 204 diabetici prevalentemente di tipo 2 (età media 58 anni), selezionati in maniera random ed escludendo accuratamente fattori confondenti o cause potenziali di neuropatia, sono stati sottoposti ad esame ENG dei nervi ulnare, peroniero, surale e mediano. La prevalenza di PND diagnosticata sulla base dell'esame ENG (anormalità di almeno due nervi di cui uno tra surale e peroniero) risultava essere del 23%, con un 14% di forme asintomatiche. Lo studio finalizzato a individuare un protocollo diagnostico semplificato e a valutare la performance diagnostica - rispetto al gold standard dell'esame ENG - di diverse modalità di studio [sintomi mediante il questionario del Gds Neuropatia della SID, esame neurologico con valutazione dei riflessi, trofismo e forza muscolare, ispezione del piede, e soglia di percezione vibratoria (VPT)], non forniva quindi dati di diagnosi clinica basata su sintomi e segni e documentava una ottima sensibilità e specificità dell'esame neurologico (94% e 92% rispettivamente), buona sensibilità del questionario dei sintomi (87%) e buona specificità della VPT (97%) (28).

Nove centri italiani hanno partecipato allo studio epidemiologico europeo sulle complicanze microangiopatiche del diabete di tipo 1 (*EURODIAB IDDM Complications Study*) (29) con un totale di 989 pazienti (età media 31 anni) sui 3250 complessivi. Erano valutati i sintomi neuropatici (intorpidimento ai piedi, formicolio ai piedi, dolore profondo od urente alle gambe, difficoltà inusuale a salire le scale) ed autonomici (relativi a cistopatia, diarrea notturna, e disfunzione erettile), i riflessi achillei e rotulei, la VPT, e due CART (ipotensione ortostatica e lying to standing). Criterio per la diagnosi di PND era la presenza di almeno due anormalità tra sintomi, riflessi, VPT e test autonomici. La prevalenza di PND risultava globalmente in Europa del 28%, con valori nei centri italiani che variavano dal 15% (Roma e Pisa) al 40% (Bari) (29). Occorre anche osservare che nella definizione di PND era compresa la presenza di sintomi e test autonomici, con possibile sovrastima, mentre era incompleta la valutazione dei deficit sensitivi.

In una rivalutazione del dataset italiano dello studio *EURODIAB Prospective Complications Study* (Eurodiab-PCS) tra i 569 pazienti che avevano completato il follow-up di 6-8 anni la prevalenza era aumentata di circa il 7%, nelle donne da 27.6% a 35.3% e negli uomini da 26.7% a 33.2% senza differenze significative tra i due sessi. Età, durata del diabete e controllo glicemico erano predittori dello sviluppo della PND come di retinopatia e nefropatia diabetica (30).

Nel 1997 è stato pubblicato un vasto studio epidemiologico riguardante 8757 pazienti diabetici reclutati in maniera consecutiva in 109 ambulatori diabetologici sparsi sul territorio nazionale (31). La definizione dei casi di PND avveniva in due fasi: una prima di screening, utilizzando il sistema strutturato a punteggio *Diabetic Neuropathy Index* (DNI) (ispezione dei piedi, esame della sensibilità vibratoria all'alluce e riflesso achilleo), mutuato dal *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (32) e conferma dei casi positivi al DNI con esame neurologico [utilizzando il *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS) ribattezzato *Diabetic Neuropathy Score* (DNS), basato su valutazione della sensibilità vibratoria e alla puntura di spillo all'alluce, valutazione della forza muscolare e dei riflessi osteotendinei agli arti superiori e inferiori] ed esame ENG dei nervi mediano, ulnare, peroniero e surale. La prevalenza di PND è risultata uguale a 32% in base ai risultati del DNI e a 28% quando la positività al DNI era confermata nella seconda fase in base all'esame neurologico completo e all'esame ENG (31). Da notare la mancanza di valutazione dei sintomi neuropatici e la possibile sottostima della prevalenza di PND determinata dall'uso del DNI come test di screening.

Dati di prevalenza della PND in Italia sono ricavabili da un'indagine condotta in Francia, Italia, Spagna e Gran Bretagna da un campione di 162 MMG e per Italia e Spagna anche da diabetologi, selezionato da database nazionali in maniera da garantire una omogenea distribuzione regionale (33). I partecipanti erano addestrati a utilizzare come fonte dei dati le cartelle ambulatoriali e a identificare un campione random di 10 pazienti di età >18 anni con diabete da almeno 1 anno e diagnosi di PND. Dallo studio emergeva sia una sottodiagnosi della PND, sia una marcata disomogeneità nell'approccio diagnostico con ricorso diagnostico all'esame ENG che variava dal 10 al 50% dei casi, e una percentuale di diagnosi attribuite in assenza di esame neurologico che variava dal 21 al 38% dei casi (33). In particolare, in Italia erano coinvolti 38 medici, un campione di 51 diabetici di tipo 1 e 245 di tipo 2, con una prevalenza di PND del 23.1%, maggiore di quella degli altri paesi europei (da 9.6% in Spagna a 14.1% in Gran Bretagna). Solo il 10.5% dei medici riferivano di sottoporre a screening per la PND l'81-100% dei loro pazienti diabetici. La diagnosi era stata basata su storia clinica nel 66%, sintomi neuropatici 79.8%, esame neurolo-

gico 79.1%, esame ENG nel 45.8%, esami di laboratorio nel 8.1% dei casi, con differenze di approccio diagnostico tra i diversi paesi europei soprattutto per il ricorso all'esame ENG (di frequenza simile a quella del 50.3% osservata in Spagna, ma molto maggiore del 19.8% della Francia e del 9.6% della Gran Bretagna). L'esame neurologico non era stato ritenuto necessario alla diagnosi nel 20.9% dei casi. Occorre però notare che il 34% e il 25% dei diabetici con PND avevano storia di ulcere e amputazioni. Parestesie, intorpidimento, insensibilità e sensazione di piedi morti erano i sintomi più frequenti (68 e 69%) seguiti da bruciore (56%), disestesie (43.8%), dolore profondo (35.4%), e dolore parossistico (27.6%). Ipertensione, nefropatia, retinopatia, dislipidemia, cardiopatia ischemica e depressione erano le più frequenti comorbidità della PND (33).

Una valutazione retrospettiva di un periodo di 15 anni nel centro diabetologico ospedaliero universitario di Verona ha consentito di raccogliere dati da 1260 diabetici consecutivi, nei quali la PND era stata valutata con questionario dei sintomi (tra cui parestesie, ipoestesie, dolore profondo e urente, sintomi ortostatici), VPT e sensibilità al monofilamento (29). Sintomi erano presenti nel 52.7% dei soggetti, VPT alterata nel 24% e alterata sensibilità al monofilamento nel 10%. Non erano forniti dati di prevalenza di PND come coesistenza di sintomi e deficit sensitivi (34).

In 386 persone con diabete di tipo 1 e 2 afferenti ad un Servizio di Diabetologia ospedaliero di Gubbio, sintomi (valutati con il questionario MNSI) e/o segni neuropatici (valutati con il DNI, il monofilamento, la VPT, la sensibilità alla puntura di spillo e alle variazioni termiche) indicativi di una PND possibile erano presenti nel 36.2%, mentre sintomi e segni come per PND probabile erano presenti nel 20.2% dei casi. Età, durata del diabete, retinopatia, nefropatia, pressione arteriosa, BMI e uricemia erano le variabili associate alla presenza di PND (35).

Uno studio retrospettivo di 8 anni nell'ambito del *Verona Diabetic Foot Screening Program*, che includeva 3591 diabetici di tipo 2, sottoposti a valutazione della PND mediante questionario MNSI (anormale per un punteggio di 7) e ricerca dei segni mediante MNSI modificato (ispezione del piede, riflessi achillei e VPT: anormale per un punteggio >2) individuava una prevalenza del 3.7% di sintomi e del 30.6% di segni di PND (94).

Alterazioni elettro-neurografiche tipiche di mononeuropatie, neuropatie compressive e PND erano presenti già alla diagnosi, prevalentemente in forma subclinica, in 30 diabetici di tipo 2 in uno studio piemontese, con maggiore frequenza nei nervi mediano e ulnare (almeno un parametro alterato tra conduzione nervosa sensitiva o motoria, ampiezza di potenziale e latenza distale nel 87% e 85%, rispettivamente), e con minore frequenza nei nervi tibiale (44%), peroneo (33%) e surale (22%) (36).

Prevalenza e incidenza della neuropatia diabetica dolorosa

I dati di prevalenza della NDD in letteratura variano tra il 3.3 e il 65.3%, anche in questo caso in base ai criteri diagnostici usati (forme sintomatiche di PND, dolore neuropatico associato e riferibile a PND, dolore neuropatico senza valutazione di PND), alle modalità di indagine e di valutazione neurologica (dall'intervista telefonica alla valutazione di sintomi e segni neuropatici con uso di sistemi strutturati a punteggio e questionari di screening per il dolore neuropatico), e al rigore usato nel distinguere il dolore neuropatico da NDD da quello non neuropatico o misto (37). Calcolando la mediana dei valori di prevalenza ottenuti applicando come criteri diagnostici la presenza di dolore neuropatico e di segni di PND [16.2% (38), 19% (39), 13.3% (40), 14.1% (41), 21% (35), 21.1% (43), 14.4% (44), 8.9% (45)] si ottiene un valore intorno al 15%.

Un isolato dato di incidenza di NDD (15.3/100.000 persone/anno con un trend significativo ad un suo aumento durante l'osservazione) viene da un database di 686 MMG in Gran Bretagna (*General Practice Research Database*) relativo a 6.8 milioni di pazienti seguiti dal 1992 al 2002 (46). Erano considerati casi di NDD i pazienti con registrazione nel database di uno dei seguenti: a) NDD; b) PND insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti (in assenza di epilessia) o antidepressivi; c) diabete e dolore neuropatico; d) diabete e nevralgia insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti o antidepressivi (46). Era quindi possibile una sovrastima dell'incidenza di NDD per l'impossibilità di discriminare i diabetici con PND in trattamento con antidepressivi per depressione e non per dolore neuropatico.

Prevalenza della neuropatia diabetica dolorosa in Italia

È in corso la valutazione statistica di uno studio multicentrico finalizzato alla stima della prevalenza in Italia di NDD e di dolore neuropatico associato a neuropatia focale (post-traumatica e postchirurgica), stroke e sclerosi multipla e a definire le caratteristiche qualitative del dolore (studio NeuP-Italy) (47). Sono stati coinvolti 8 centri diabetologici e neurologici

ospedalieri ed universitari e l'iter diagnostico ha previsto valutazione dei sintomi, esame neurologico (sensibilità alla puntura di spillo, al tatto, alla pressione con monofilamento 10 g, vibratoria con diapason, riflessi osteotendinei e forza muscolare agli arti inferiori), esame ENG su 5 nervi (i 2 surali, 1 ulnare motorio e sensitivo, 1 peroniero) e in presenza di dolore la compilazione del questionario di screening per il dolore neuropatico DN4 (5). Dati preliminari su un campione di 596 diabetici documentano una prevalenza di PND (diagnosi basata su esame neurologico e ENG) del 36% e di positività al DN4 del 13% (47).

Merita segnalare che da una ricerca della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD) condotta nel 2009 su di un campione di 15000 cittadini è emerso che oltre il 20% degli intervistati aveva dolore cronico e fra essi, circa il 4% (quasi 2 milioni della popolazione italiana) soffriva di dolore cronico con componente neuropatica, con grave impatto sulla qualità della vita (48). Possiamo ritenere che il diabete rappresenti una causa comune – per quanto spesso non riconosciuta – di dolore cronico neuropatico in Italia.

Predittori della polineuropatia diabetica e neuropatia diabetica dolorosa

Negli studi citati sono risultati correlati clinici o predittori di PND soprattutto l'età e la durata del diabete, e nello studio Eurodiab anche HbA_{1c}, altezza, retinopatia, fumo, colesterolo HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, e trigliceridemia (29). In uno studio trasversale in un centro diabetologico ospedaliero di Napoli in 294 diabetici di tipo 2, durata del diabete, età, circonferenza addominale e HbA_{1c} erano predittori indipendenti di PND (49). Nello studio NeuP-Italy (47), durata del diabete e HbA_{1c} erano associati con la presenza di PND ma non con quella di NDD. In uno studio trasversale in un centro diabetologico universitario riguardante 191 pazienti diabetici, predittori indipendenti di NDD erano la gravità dei segni neuropatici, in base allo score del MDNS, e il BMI, quest'ultimo con un *odds ratio* di 1.22 per ogni punto (50).

In uno studio di coorte di 471 diabetici di tipo 1 di un centro diabetologico ospedaliero in Piemonte, in cui il 35% presentava PND (diagnosi basata su presenza di sintomi neuropatici, anomalie dei riflessi e della VPT) o neuropatia autonoma, il tertile superiore dei valori di peptide C (≥ 0.06 nmol/l) rispetto al tertile inferiore (< 0.06 nmol/l) conferiva un effetto protettivo indipendente (-41%) sulle complicanze microangiopatiche compresa la neuropatia diabetica (51).

Nello studio del *Verona Diabetic Foot Screening Program*, età, BMI, HbA_{1c} e vasculopatia ostruttiva degli arti inferiori erano i correlati clinici associati in maniera indipendente alla presenza di PND (93).

Considerazioni conclusive sulla epidemiologia della neuropatia diabetica in Italia

Vi è un discreto numero di studi epidemiologici sulla PND in Italia, pur con le descritte limitazioni della non uniformità di modalità e criteri diagnostici e delle differenze di campionamento. La Tabella 2 presenta i dati di prevalenza secondo le caratteristiche epidemiologiche degli studi e secondo un approccio di gradazione della certezza diagnostica (1, 2). Le Figure 1 e 2 sintetizzano graficamente i risultati di questi studi.

Occorre segnalare che il dato di prevalenza di PND di 6.9% dello studio di popolazione dello SNES Group (18) è ricavato da una stima di prevalenza del diabete noto nei primi anni '90 intorno al 3% e fa riferimento all'intera popolazione diabetica di tutte le età. Le caratteristiche dello screening non disegnato in maniera specifica per le polineuropatie simmetriche lunghezza-dipendente (non valutazione dei riflessi achillei e della sensibilità vibratoria) potrebbe aver escluso dalla diagnosi persone asintomatiche potenzialmente affette e sottostimato la prevalenza di PND. La prevalenza di PND corrisponde a circa un terzo di quella ottenuta nello studio ILSA (20), che utilizza una modalità di screening affidabile e fornisce dati di prevalenza di PND probabile secondo la gradazione della certezza diagnostica proposta di recente (1, 2). I dati però riguardano soggetti di età superiore a 65 anni. Lo studio IGPSC (22), svolto da MMG nel 1997 in soggetti di età superiore ai 55 anni, applica uno screening basato sui sintomi che quindi potrebbe aver escluso dalla diagnosi i pazienti asintomatici. Di converso, il vasto studio del 1997 di Fedele e coll. in ambito diabetologico (31) ha escluso la valutazione dei sintomi, e quindi, per quanto sia uno dei pochi studi a dare indicazioni di prevalenza di PND confermata (con studio ENG), è possibile che abbia sottostimato la prevalenza di PND. I risultati preliminari dello studio NeuP-Italy (47), sempre in ambito specialistico, offrono valori sensibilmente superiori di prevalenza di PND confermata. I dati nel diabete di tipo 1 (23, 29), abbastanza omogenei tra loro, includono anche però la neuropatia autonoma insieme con quella periferica, con possibile sovrastima dei casi di PND. I dati particolarmente bassi di prevalenza di PND probabile di Scionti e coll. (26) corrispondono ad una inusuale discrepanza tra segni e sintomi, per cui malgrado il 34% dei pazienti studiati presentasse

Tabella 2 ♦ Prevalenza di polineuropatia diabetica in Italia in relazione alle caratteristiche degli studi epidemiologici e a gradazione di certezza della diagnosi (possibile, probabile e confermata). Modificata da 17.

Autore (anno)	Prevalenza nella popolazione generale	Prevalenza nella popolazione diabetica	Commenti
<i>Studi di popolazione</i>			
Savettieri per SNES Group (1993)	0.2	6.9 (PND probabile: sintomi e segni)	14540 soggetti. Non dati su prevalenza diabete e stima PND nei diabetici ricavata da prevalenza di diabete noto del 3%.
Baldereschi per ILSA (2007)	2.92	22.35 (PND probabile: sintomi e segni)	5632 soggetti, età ≥65 anni
<i>Studi in ambulatori di MMG</i>			
Beghi per IGPSG (1997)	1.6	19 (PND probabile: sintomi e segni)	4191 soggetti, età ≥55 anni
<i>Studi in ambulatori diabetologici (del territorio e ospedalieri)</i>			
Veglio per GdS Neuropatia Piemonte (1993)		28.5 (PND possibile: sintomi e/o segni); 21.3 (PND probabile: sintomi e segni)	379 con diabete tipo 1, range età 15-59 anni. Inclusa nella PND la NAD.
Scionti (1993)		34 (PND possibile: segni); 33.6 (PND possibile: sintomi) 8.1 (PND probabile: segni e sintomi)	270 con diabete tipo 1 e 2, età media 55 anni, durata media 10.6 anni. Limitata concordanza tra sintomi e segni, non valutati deficit sensitivi.
Gentile per SIMSDN Group (1995)		23.8 (anormalità ENG); 9 (anormalità ENG e sintomi)	198 con diabete tipo 1 e 2, età media 58 anni, durata media 9 anni. Non dati sui segni.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Complications Study (1996)		28 (range in Italia 14-40) (PND probabile: sintomi e segni)	989 con diabete tipo 1, età media 31 anni, durata media 14 anni. Inclusa nella PND anche la NAD.
Fedele (1997)		32.3 (PND possibile: segni); 28.2 (PND confermata: segni e ENG)	8757 con diabete tipo 1 e 2, età media 55.8 anni. Possibile sottostima per non valutazione dei sintomi.
Rubino (1997)		23.1	296 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi, segni e anormalità ENG.
Bellavere (2008)		52.7 (PND possibile: sintomi); 24 (PND possibile: VPT)	1260 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi e segni (dati preliminari).
La Cesa (2011)		36 (PND confermata: segni e ENG)	597 con diabete tipo 1 e 2 (dati preliminari)
Marino (2014)		36.2 (PND possibile: sintomi o segni) 20.2 (PND probabile: segni e sintomi)	386 con diabete tipo 1 e 2
Salvotelli (2015)		30.6 (PND possibile: segni); 3.7 (PND possibile: sintomi)	3591 con diabete tipo 2

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; GdS: Gruppo di studio; NAD: Neuropatia autonoma diabetica; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; ENG: Esame elettro-neurografico; VPT: soglia di percezione vibratoria; NDD: Neuropatia diabetica dolorosa; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions.

segni e il 33.6% sintomi neuropatici, solo l'8.1% aveva compresenza di segni e sintomi. Le caratteristiche del questionario dei sintomi, che includeva anche sintomi autonomici, e i criteri di normalità adottati – più restrittivi di quelli originariamente proposti dal GdS Neuropatia – potrebbero spiegare in parte questo comportamento. La bassa prevalenza di coesistenza di anormalità ENG e di sintomi neuropatici nello studio di Gentile e coll. (28) potrebbe dipendere anch'essa dalle caratteristiche del questionario adottato (27). Lo studio di Bellavere e coll. (34) non fornisce dati di combinazione di sintomi e segni, per cui nelle figure 1 e 2 è stato inserito il dato più solido della anormalità della VPT. Nello studio del Verona Diabetic Foot Screening Program non erano forniti dati sulla frequenza di associazione tra sintomi e segni neuropatici (93). Inoltre, l'alto cut-off adottato per la positività del questionario MNSI (≥ 7) può aver sottostimato la prevalenza dei

Figura 1 ♦ Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) in Italia in studi epidemiologici di popolazione, da ambulatori di medici di medicina generale (MMG) e di specialisti diabetologi e neurologi. Modificata da 17.

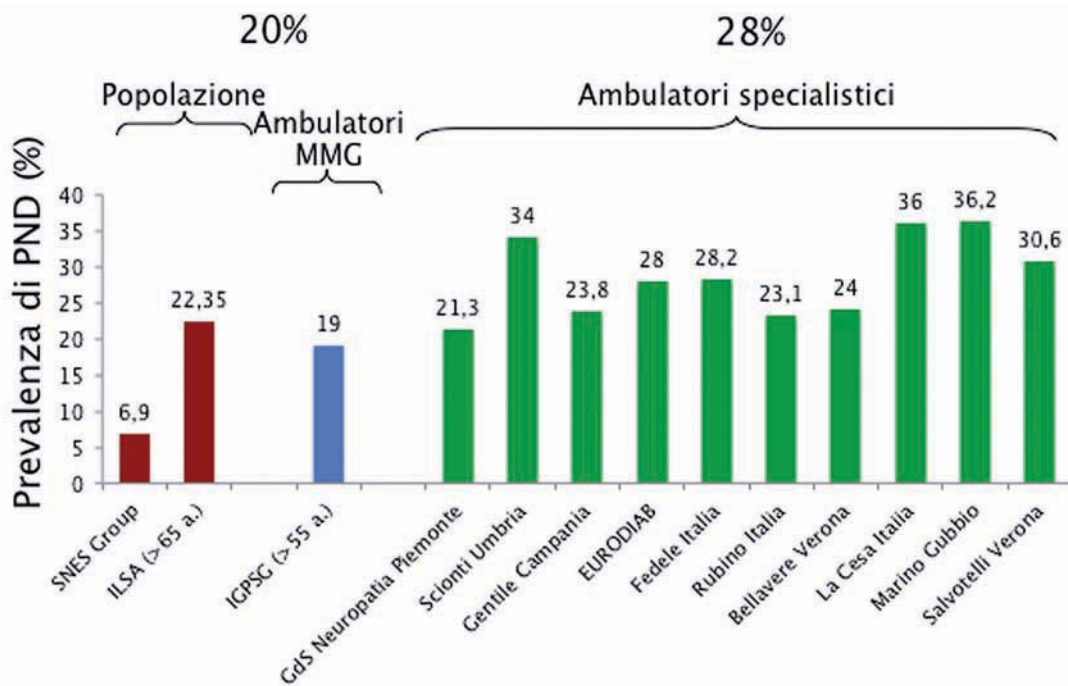
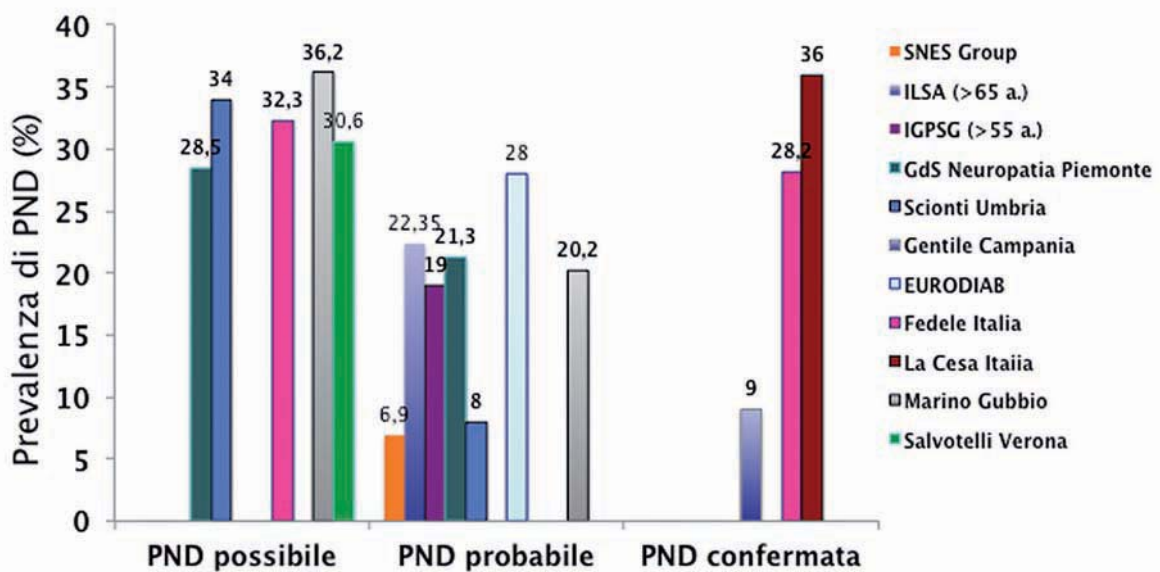


Figura 2 ♦ Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) secondo i criteri di gradazione della certezza della diagnosi: possibile (presenza di sintomi o segni), probabile (presenza di sintomi e segni), confermata (presenza di sintomi e/o segni più anomalie elettro-neurografiche). Modificata da 17.



sintomi. Infine lo studio di Rubino e coll. (33), in cui non è dettagliata la combinazione di sintomi, segni e anormalità ENG su cui era basata la diagnosi di PND, non è incluso nella figura 2. Molto scarsi sono i dati di prevalenza della NDD, con il solo dato preliminare del 13% fornito dallo studio NeuP-Italy (47).

In conclusione, i dati di prevalenza di PND in Italia si attestano intorno al 20% per casistiche non selezionate (studio di popolazione ILSA e studio di MMG IGPCG) di età superiore a 55 anni e al 28% per casistiche provenienti da centri diabetologici (range da 21 a 36%). Lo studio di Rubino e coll. (33) conferma la necessità di un approccio diagnostico condiviso per acquisire dati epidemiologici di maggiore affidabilità e omogeneità, alla luce delle più recenti linee guida (1, 2, 4). Lo studio ILSA richiama l'attenzione sulla sottovalutazione delle polineuropatie nella popolazione in età geriatrica, riportando che per più dell'85% dei casi di PN non era stata richiesta alcuna valutazione medica (20). Questo risulta vero anche per la popolazione diabetica, in Italia e in Europa pur con le descritte differenze di attenzione e approccio diagnostico osservate nella pratica clinica (33).

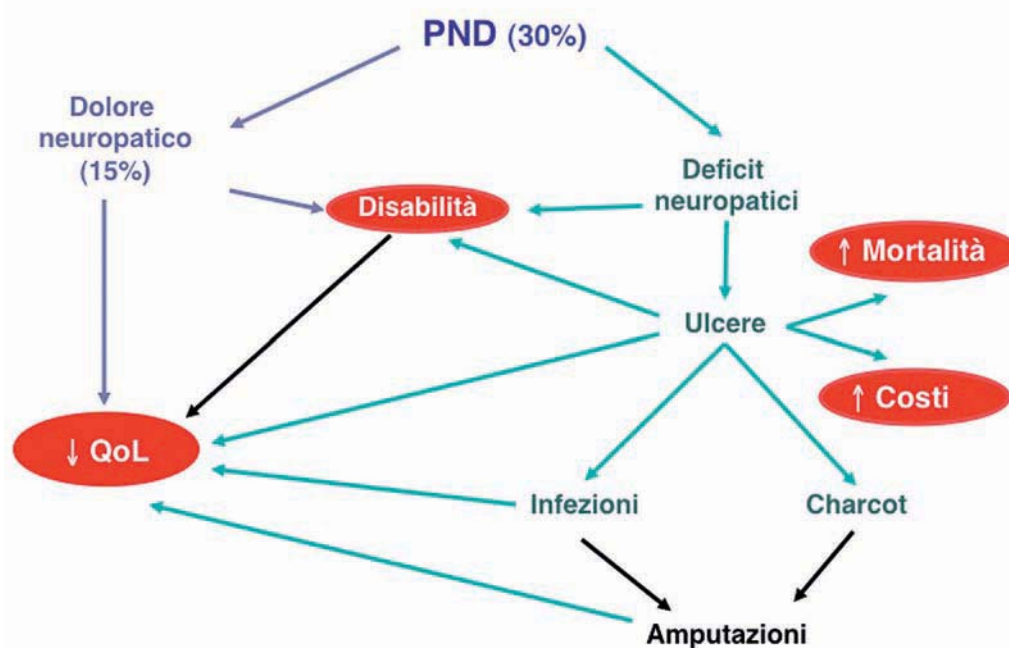
RILEVANZA CLINICA ED ASSISTENZIALE DELLA NEUROPATIA DIABETICA IN ITALIA

Impatto clinico della neuropatia diabetica

Complicanze della polineuropatia diabetica

La PND è fattore patogenetico delle ulcere del piede rappresentando la condizione sottostante alle ulcerazioni in più dell'85% dei casi (52) così come in più del 85% è la prima componente nella catena causale che porta all'amputazione (53) (Figura 3). I deficit sensitivi con perdita della sensibilità agli stimoli dolorosi, termici, pressori e propriocettivi espongono il piede a traumi inavvertiti con lesioni trascurate. I deficit motori comportano ipostenia dei muscoli estensori di caviglia e ginocchio, instabilità nel cammino, e aumento del rischio di cadute; l'ipotrofia dei muscoli intrinseci del piede altera la configurazione del piede, la meccanica del passo e l'andatura. La perdita dell'equilibrio di forza tra muscoli brevi e lunghi del piede a favore dei flessori lunghi e degli estensori, conduce a deformità delle dita, protrusione plantare delle teste metatarsali, e maldistribuzione del peso sulla pianta del piede con aree di aumentata pressione, assottigliamento e spostamento del cuscinetto adiposo plantare, e formazione di callosità sede potenziale di ulcere ricorrenti.

Figura 3 ♦ Conseguenze cliniche della polineuropatia diabetica (PND) nel paziente diabetico. (54, 61-64). Modificata da 92. QoL: qualità della vita.



La neuropatia è anche implicata nella patogenesi della osteoartropatia di Charcot, a sua volta responsabile di deformità del piede (convessità plantare, piede equino, accorciamento e slargamento del piede), disabilità, ulcerazioni e necessità di ospedalizzazione.

Le ulcerazioni col contributo di infezioni e ischemia possono evolvere in gangrena, e condurre in alcuni casi ad amputazione, con riduzione significativa della sopravvivenza (Figura 3).

Neuropatia diabetica dolorosa e qualità della vita, sonno e depressione

La NDD ha ricadute ben note sulla qualità di vita (QoL), con un'alta percentuale di pazienti con problemi di mobilità (80%), nella cura di sé (21.6%), nello svolgimento delle attività usuali (75.7%), e ansia/depressione (59.3%) (54) (Figura 3). Come per altre forme di dolore neuropatico, le ricadute del dolore neuropatico della NDD sulla QoL sono maggiori di quelle associate alla presenza di dolore cronico non neuropatico (39). Inoltre i pazienti con NDD hanno una peggiore QoL non solo rispetto ai diabetici non neuropatici ma anche a quelli con PND senza dolore neuropatico (41). Sono compromessi molti aspetti della QoL con un decurtamento rilevante della percezione soggettiva di salute.

Come e più che per altre condizioni di dolore neuropatico cronico, la NDD si caratterizza per un alto numero di comorbidità, con presenza in più dell'80% dei pazienti di almeno una comorbidità cronica come depressione, ansia, disturbi del sonno, cardiopatie, vasculopatia periferica, e nefropatia (54, 55). Ansia, depressione e disturbi del sonno sono descritti nel 27%, 28% e 23% dei pazienti con NDD in uno studio (56) e cumulativamente nel 43% dei pazienti con NDD in un altro studio (57). Come per le ricadute sulla QoL, anche per quelle su sonno, ansia e umore è segnalata una associazione tra l'intensità del dolore e la loro gravità (56). L'impatto sul sonno è particolarmente rilevante: il 52% dei pazienti con NDD riferiva al questionario MOS-Sleep Scale sonno non tranquillo, il 53% sonnolenza diurna, e il 64.3% insufficiente quantità di sonno (56), con compromissione della qualità del sonno maggiore che in pazienti con malattie croniche, ma anche di quanto osservato in pazienti con dolore neuropatico da nevralgia postherpetica (58, 59).

Infine, la presenza di dolore cronico di qualunque natura (neuropatico e non), indipendentemente dall'effetto della depressione e da altre variabili, aumenta il rischio di difficoltà nell'autogestione del diabete, relativamente all'assunzione della terapia, all'attività fisica, adesione alla dieta, cura dei piedi e automonitoraggio glicemico (60).

Impatto della polineuropatia diabetica sulla mortalità

Non solo per le sue complicanze dirette, ma anche indipendentemente da queste e dai fattori di rischio cardiovascolari, la PND è predittore di mortalità per tutte le cause e di mortalità diabete-correlata (61-64) con un rischio relativo di 4.44 per mortalità per tutte le cause e di 11.82 per quella diabete-correlata (63). La PND si associa anche ad eccesso di morbilità cardiovascolare con un *hazard ratio* corretto per altri fattori di rischio cardiovascolare di 1.33 (64). Non sono chiari i motivi dell'associazione tra PND ed eccesso di mortalità, potendo giocare un ruolo di mediazione sia il dolore neuropatico per la sua associazione con depressione e disturbi del sonno sia la neuropatia autonoma cardiovascolare per il suo ben documentato ruolo predittivo su morbilità e mortalità cardiovascolare (65).

Costi sociali della neuropatia diabetica

La presenza di PND e di NDD comporta un aumento della spesa sanitaria. Per quanto riguarda la PND, maggiore utilizzo delle risorse e costi sanitari più elevati sono documentati da alcuni studi statunitensi basati sulle informazioni retrospettive ottenute da *database* di assicurazioni sanitarie o di assistenza sanitaria nazionale. In uno di questi la coorte con PND aveva costi correlati al diabete quasi quadruplicati (5125 vs. 1297 dollari) e costi sanitari complessivi 5 volte superiori a quelli dei diabetici senza PND (24765 vs. 4819 dollari) (66). I costi sanitari più elevati sono riferiti al maggior numero di giorni di ricovero, di accessi in pronto soccorso, di visite mediche, e ad incremento dei costi generali (67). Benché parte di questi costi siano secondari alla gestione delle complicanze della PND (ulcere del piede, gangrena, amputazioni), anche forme lievi di PND sintomatica (definite da un punteggio ad un questionario strutturato di sintomi neuropatici - il NTSS-6-SA - di 7 su 22) sono già in grado di raddoppiare il costo annuale delle cure (da 1612 a 3217 sterline), con un incremento del 6% nei costi di cura primari e secondari e del 3% della spesa farmaceutica per ogni punto aggiuntivo totalizzato al NTSS-6-SA (68). Quando si consideri la forma dolorosa di PND, diversi studi documentano che la sua presenza si associa ad aumento del ricorso alle cure mediche e in generale a significativi costi sociali, sia costi medici diretti in parte legati ai trattamenti,

sia costi indiretti secondari alla riduzione della capacità lavorativa, assenza dal lavoro, disoccupazione, pensionamento anticipato, necessità di *care giver* e assistenza (57, 69-71), con un impatto tanto maggiore quanto più elevata è l'intensità del dolore fino a 16783 \$ per persona anno (70).

Quindi la NDD si associa ad aumento dei costi sanitari (utilizzo di risorse e spesa farmaceutica) e di quelli indiretti e sociali. Vi sono preliminari dati farmacoeconomici di costo-efficacia della gestione terapeutica della NDD (72).

Impatto clinico della polineuropatia diabetica in Italia

Dati sulle conseguenze cliniche della PND in Italia sono molto scarsi e riguardano maggiormente la NDD.

In uno studio trasversale in un centro diabetologico universitario riguardante 113 pazienti diabetici, i pazienti con NDD avevano peggiore qualità del sonno e più alti valori di pressione sistolica durante la notte rispetto ai diabetici senza neuropatia e a quelli con PND non dolorosa (73). Cattiva qualità del sonno e aumentato carico pressorio notturno sono entrambi gravati da significato prognostico negativo (74, 75).

Associazione di NDD con depressione e ridotta qualità di vita è riportata in alcuni studi italiani (37, 76) con una prevalenza di sintomi depressivi valutati con il questionario *Beck Depression Inventory* del 44% nei pazienti con NDD, e 26% nei diabetici con PND senza dolore (rispetto al 10% dei diabetici senza neuropatia) (76).

In uno studio condotto in 6 paesi europei compresa l'Italia, il 76% dei 140 pazienti con NDD studiati riferiva di essere ricorso ad almeno una visita medica nelle 4 settimane precedenti l'indagine e il 35% riferiva ricadute della NDD sulla condizione lavorativa (57).

La già citata indagine AISD (48) ha documentato che il dolore cronico ha un impatto importante sulla vita quotidiana e lavorativa, interferendo con la capacità produttiva e di concentrazione per il 40%, causando assenze dal lavoro, irritabilità, stanchezza, senso di isolamento, depressione e impotenza, e percezione di profonda incomprensione da parte degli altri (48). Quest'ultima condizione, diffusa anche nei pazienti con NDD, richiama alla necessità di una diagnosi precoce e di una sollecita ed efficace presa in carico di queste persone.

Diffusione dello screening della polineuropatia diabetica

La neuropatia diabetica è la complicanza microangiopatica del diabete meno studiata. Nello studio QUADRI (*Quality of Care for Diabetics in Italian Regions*), indagine nazionale sulla qualità dell'assistenza ai diabetici, condotto nel 2004 dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con le regioni, le aziende sanitarie e le società scientifiche (SID e AMD), per valutare l'adesione alle linee guida concordate tra società diabetologiche e società di medicina generale, l'ispezione annuale dei piedi era quella più disattesa (37%) tra le procedure raccomandate, attuata meno che l'esame del fondo oculare (58%), o il dosaggio della microalbuminuria (68%) (77). Per quanto riguarda l'informazione, l'educazione e i comportamenti delle persone con diabete, solo 50 diabetici su 100 avevano dichiarato di conoscere l'importanza del controllo giornaliero dei piedi, essenziale per prevenire le lesioni da "piede diabetico"; tra questi, solo la metà (54%) eseguiva giornalmente l'auto-ispezione dei piedi (77). Dati sovrapponibili sono offerti dallo studio QuED che ha documentato che il 50% dei pazienti con diabete di tipo 2 coinvolti nell'indagine non aveva ricevuto una ispezione del piede da parte dei curanti (diabetologi e MMG) nei 12 mesi precedenti e il 28% non aveva ricevuto educazione sulla cura del piede (78). In una indagine riguardante le strutture diabetologiche della regione Piemonte sull'applicazione delle raccomandazioni sullo screening delle complicanze, emergeva che a fronte di una percentuale del 74% e 89% di strutture che eseguivano lo screening della retinopatia e nefropatia diabetica, l'ispezione del piede veniva effettuata solo dal 62% dei centri mentre lo screening della neuropatia autonoma riguardava un numero molto esiguo di centri (79). Solo il 21% dei pazienti con diabete di tipo 2 afferenti a 95 centri diabetologici italiani della rete Annali AMD nel periodo 2004-2007 erano stati sottoposti a ispezione del piede rispetto al 47% che aveva eseguito un controllo annuale della microalbuminuria (80). Dati più recenti da 300 centri diabetologici italiani sembrano suggerire una maggiore attenzione a questo aspetto della cura, documentando nell'arco temporale dal 2004 al 2011 un incremento della percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 sottoposti alla ispezione del piede dall'8.7% al 14.9% (81).

Da una indagine attuata in Italia mediante interviste a persone con diabete, è emersa una frequenza dichiarata di neuropatia del 15.7% tra quelle con diabete insulinotratato e del 5.7% tra quelle non insulinotratate, con un trend in aumento da precedenti indagini condotte con la stessa modalità (nel 2012: 6.8 e 2.9%, rispettivamente) (82). Questi

dati suggerirebbero da una parte una consapevolezza soggettiva della presenza di neuropatia nettamente inferiore alla prevalenza attesa di PND nel campione intervistato, dall'altra un raddoppio in 3 anni della percentuale di persone che dichiaravano di avere la neuropatia. È anche possibile una insufficiente o inefficace comunicazione della diagnosi al paziente, come risulta da uno studio tedesco di popolazione in cui solo una minoranza (28%) delle persone di 61-82 anni cui era stata fatta una diagnosi di PND era consapevole di avere questa complicanza (83). Mancata diagnosi della PND e non consapevolezza del paziente della presenza della PND una volta diagnosticata hanno possibili implicazioni negative sulla messa in atto di misure preventive di ulteriori complicanze.

Pur nelle differenze osservate tra diverse regioni e tipologia di strutture, vi è evidenza di diffusa sottodiagnosi della PND. Le motivazioni sono da ricercare nella necessità di competenze, di tempi ed energie da parte del team diabetologico, per attività non demandabili *tout court* a specialisti o ad esami di laboratorio. Un contributo potrebbe essere anche giocato dalla sfiducia della costo-efficacia di alcune procedure e dall'insufficiente preparazione sulle terapie del dolore neuropatico. Un bisogno formativo per la cura del dolore cronico non neoplastico è stato identificato da una vasta indagine europea inclusiva di 100 MMG italiani (84), e potrebbe riguardare anche lo specialista.

Rilevanza assistenziale della neuropatia diabetica in Italia

Dall'indagine sul diabete dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) risulta che nell'anno 2010 ci sono stati 698506 ricoveri di pazienti diabetici, nei quali cioè il diabete risultava presente nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO) come qualsiasi diagnosi, mentre la diagnosi principale era il diabete in 96787 ricoveri (di cui 45901 ordinari e 50886 in regime di day-hospital), con una tendenza alla riduzione (dai 120204 osservati nel 2010) (85).

Malgrado un aumento recente dei dati sui costi dell'assistenza dovuti al diabete (21), non è al momento dato sapere quanto incida la neuropatia diabetica sull'assistenza e sui costi di assistenza del diabete in Italia. Mancano indicazioni da *database* Italiani sull'impegno di risorse che la neuropatia diabetica richiede sia in termini di procedure diagnostiche, sia in termini di cure prestate (i ricoveri ospedalieri in cui la neuropatia diabetica abbia rappresentato la diagnosi principale o una comorbilità, le terapie farmacologiche per le manifestazioni cliniche di neuropatia). Resta quindi senza adeguata risposta la domanda di indentificare se vi è un percorso di screening e diagnosi adeguato alla rilevanza epidemiologica e clinica di questa complicanza, quanto è diffuso il trattamento delle forme sintomatiche, quanti sono i ricoveri in cui manifestazioni della neuropatia diabetica sono preponderanti, quali specialisti sono coinvolti in queste attività.

Una modalità per arrivare a formulare una iniziale risposta può arrivare dall'acquisizione di informazioni quali 1) il volume di prestazioni ambulatoriali pertinenti alla neuropatia diabetica in Italia (Tabella 3); 2) la stima dei ricoveri per manifestazioni della neuropatia diabetica (Tabella 4); 3) il consumo di farmaci per dolore neuropatico da NDD, considerando la presenza della nota 4, e cercando di isolare questa indicazione da altre possibili, tenendo presenti i farmaci di riferimento (Tabella 5) (86, 87); 4) il consumo di farmaci gastrocinetici (Tabella 5); 5) gli specialisti coinvolti nelle prestazioni diagnostiche e terapeutiche (diabetologi, neurologi, gastroenterologi, altri).

Dal rapporto ARNO Diabete 2015 (21) si evince che il 23.1% dei diabetici fanno uso di farmaci per il sistema nervoso centrale, con una spesa media pro capite di 37.29 €, al quarto posto dopo antiipertensivi, ipolipemizzanti e antiulcera, ma manca l'identificazione delle indicazioni d'uso di questi farmaci (che comprendono oppioidi, antiepilettici, e antidepressivi). La codifica per Malattie degenerative del sistema nervoso si pone all'8° posto tra i 15 *Diagnosis-Related Group* (DRG) più frequenti tra i pazienti diabetici, ma anche in questo caso il codice comprende un insieme di patologie neurologiche tra cui è ipotizzabile che quelle cognitive rappresentino una parte rilevante (21).

Nel periodo 2000-2003 nella provincia di Modena, dati relativi alle ospedalizzazioni eccedenti ottenuti da 4 database indicavano un totale di 45138 ospedalizzazioni, con tassi pesati di ospedalizzazione globali nel periodo 2000-2003 di 150, 191, 189 e 119 per 10000 abitanti. Di questi, le malattie cardiovascolari rappresentavano il 16.3% dei DRG, il piede diabetico il 2.5%, e le complicanze microvascolari il 3.0% distribuite equamente tra retinopatia, nefropatia e neuropatia periferica (88).

Il DADA (*Diabetes Administrative Data Analysis*) Study Group, utilizzando il metodo del *ReClust Record Linkage System* e integrando quindi informazioni provenienti dai database delle prescrizioni dei farmaci e da quelli delle ospedalizzazioni (SDO) di 21 ASL italiane, ha identificato un vasto campione di 496146 diabetici trattati con farmaci antidiabetici (prevalenza di

Tabella 3 ♦ Prestazioni ambulatoriali pertinenti alla neuropatia diabetica con indicazione dello specialista erogatore, del codice tariffario e della tariffa nella regione Lazio.

Prestazione	Specialista	Codice Tariffario	Tariffa (€)
Valutazione della soglia di sensibilità vibratoria	Endocrinologo	89.39.3	18.59
Test cardiovascolari per valutazione di neuropatia autonoma. Escluso: HEAD UPTILT TEST	Endocrinologo	89.59.1	41.32-90.40
Monitoraggio continuo [24 ore] della pressione arteriosa	Endocrinologo Internista Cardiologo Nefrologo	89.61.1	41.32
Elettromiografia semplice [EMG] per arto superiore. Analisi qualitativa o quantitativa per muscolo. Escluso: EMG dell'occhio (95.25), EMG dello sfintere uretrale (89.23), quello con polisinnogramma (89.17)	Neurologo	93.08.1	10.30
Elettromiografia semplice [EMG] per arto inferiore. Analisi qualitativa o quantitativa per muscolo. Escluso: EMG dell'occhio (95.25), EMG dello sfintere uretrale (89.23), quello con polisinnogramma (89.17)	Neurologo	93.08.1	10.30
Elettromiografia di unita' motoria. Esame ad ago	Neurologo	93.08.3	10.30
Elettromiografia singola fibra	Neurologo	93.08.2	10.30
Risposte riflesse H, F, Blink reflex, Riflesso bulbocavernoso, Riflessi estero-cettivi agli arti	Neurologo	93.08.5	10.30
Velocita' di conduzione nervosa motoria per nervo principale (fino a 6 segmenti)	Neurologo	93.09.1	10.30
Velocita' di conduzione nervosa sensitiva per nervo principale (fino a 4 segmenti)	Neurologo	93.09.2	10.30
Uroflussometria	Urologo	89.24	11.60
Uroflussometria con valutazione residuo post-minzionale	Urologo	89.24.1	25.00
Esame urodinamico invasivo. Incluso: Cistomanometria, Elettromiografia dello sfintere, Profilo pressorio uretrale, Holter	Urologo	57.39.2	56.80
Breath test per determinazione di colonizzazione batterica anomala	Gastroenterologo	45.29.2	41.80
Breath test all'acido ottanoico (svuotamento gastrico)	Gastroenterologo	-	-
Scintigrafia per svuotamento gastrico	Medico Nucleare	-	-
Microscopia Corneale Confocale	Oculista	-	-
Esame audiometrico tonale	Otorinolaringoiatra	95.41.1	9.80
Potenziali evocati uditivi per ricerca di soglia	Otorinolaringoiatra	89.15.8	41.80
Otoemissioni acustiche SOAE, TEOAE, DPOA	Otorinolaringoiatra	20.39.1	9.00

diabete del 5.6%) dei quali il 23.9% aveva avuto almeno un ricovero in 12 mesi (rispetto al 11.5% dei controlli non diabetici), con un eccesso di oltre 12000 ospedalizzazioni per 10000 individui/anno (89). Se le malattie cardiovascolari rappresentavano le principali cause di ricovero in termini assoluti nella popolazione diabetica, in termini relativi la neuropatia, le complicanze degli arti inferiori, la vasculopatia periferica e le amputazioni rappresentavano le patologie con maggior eccesso di ospedalizzazione rispetto ai controlli non diabetici, con un *odds ratio* di 3.77, 6.01, 4.09 e 8.77, rispettivamente, suggerendo una specificità correlata al diabete di queste cause di ricovero (89).

Sia la sotto-diagnosi della neuropatia diabetica sia la sotto-codifica del diabete (90) e in particolare della PND rappresentano fattori limitanti l'affidabilità di ogni valutazione della frequenza di DRG pertinenti alla PND nelle SDO dei ricoveri ospedalieri. Questo aspetto richiama l'attenzione sulla necessità di promuovere la diffusione della pratica dello screening della neuropatia diabetica, e la formazione medica sia sui percorsi diagnostici sia sulle offerte terapeutiche secondo le linee guida nazionali (91).

Riconoscere prestazioni congrue ai percorsi di cura è un altro aspetto di questa promozione. Le uniche prestazioni riconosciute nell'ambito della pratica diagnostica della neuropatia diabetica sono attualmente la soglia di percezione vibratoria e i test cardiovascolari. La valutazione dei sintomi e segni neuropatici, quella del dolore neuropatico e le valutazioni di follow-up del trattamento dei pazienti con NDD non hanno una prestazione specifica.

Tabella 4 ♦ Ricoveri per neuropatia diabetica: codifica DRG.

Diagnosi	DRG	Codice aggiuntivo	Codice Procedura
Diabete con complicanze neurologiche in Diabete tipo 2 non specificato se scompensato Diabete tipo 1 non specificato se scompensato Diabete tipo 2 scompensato Diabete tipo 1 scompensato	250.60 250.61 250.62 250.63		
Amiotrofia diabetica		358.1	
Mononeuropatia diabetica		354.0-355.9	
Artropatia neurogenica diabetica		713.5	
Polineuropatia diabetica		357.2	
Neuropatia autonoma periferica diabetica		337.1	
Gastroparesi	250.6_	5363	
Ipotensione ortostatica (cronica), posturale	(142)	458.0	
Sincope	(142)	780.2	
Ritenzione urinaria + Neuropatia autonoma periferica diabetica	(788.2_)	337.1	
Incontinenza urinaria + Neuropatia autonoma periferica diabetica	(788.3_)	337.1	
Impianto di stimolatore vescicale elettrico	250.6_	337.1	57.96
Impianto di stimolatore gastrico Rimozione di stimolatore gastrico	250.6_	5363	86.95 86.05

Tabella 5 ♦ Consumo di farmaci o presidi riferibili alla neuropatia diabetica

Classe di farmaci	Indicazione
Anticonvulsivanti: gabapentin, pregabalin	Dolore neuropatico Codice Esenzione 013 e Nota 4
Antidepressivi: duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, imipramina	Dolore neuropatico Codice Esenzione 013 e Nota 4
Opioidi: tramadolo, tapentadolo, ossicodone	Dolore neuropatico Codice Esenzione 013
Gastrocinetici: metoclopramide, domperidone	Gastroparesi Codice Esenzione 013
Autocateterismo intermittente: cateteri monouso	Vescica neurogena

Conclusione sulla rilevanza clinica ed assistenziale della neuropatia diabetica in Italia

La neuropatia diabetica nelle sue diverse forme cliniche oltre ad essere la più frequente delle complicanze microangiopatiche del diabete, è quella con maggiore impatto su morbilità e mortalità. Una diagnosi precoce consente la messa in atto di misure terapeutiche e preventive delle sue manifestazioni cliniche e complicanze, che sono causa di invalidità, riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita, e comportano alti costi personali e sociali.

Pur segnalando un lieve miglioramento di alcune procedure pertinenti alla neuropatia diabetica, come l'ispezione del piede (81), la pratica di screening e diagnosi di questa complicanza è la più disattesa, anche in Italia, malgrado l'impegno delle società scientifiche diabetologiche e la messa in atto di iniziative culturali e formative per la sua implementazione. Una motivazione a quanto osservato potrebbe essere la percezione del diabetologo di avere a che fare con una

complicanza di non facile approccio sia dal punto di vista della diagnosi e diagnosi differenziale, sia da quello delle - tuttora esigue - opzioni terapeutiche.

In realtà acquisire informazioni sull'impatto clinico assistenziale della neuropatia diabetica in Italia può dare impulso alla consapevolezza e all'impegno di promuovere conoscenza, competenze adeguate ai diversi livelli assistenziali, e pratiche cliniche efficaci per la diagnosi precoce, la prevenzione e il trattamento di questa complicanza e favorire sia il riconoscimento da parte delle Istituzioni del suo peso all'interno della gestione della malattia diabetica sia l'adeguata valorizzazione della sua presa in carico da parte dei *care giver*.

BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
2. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy*. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620-628.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
4. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199-207.
5. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012; 29: 578-585.
6. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126: 3-22.
7. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090-1096.
8. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46: 665-670.
9. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-350.
10. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
12. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 322-329.
13. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1162-1167.
14. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-1523.
15. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One* 2014; 9: e86405.15.
16. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55: 1463-1469.

17. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia. In Bruno G (Ed). Il diabete in Italia. Collana Aggiornamenti in Diabetologia a cura della SID. Edizioni Minerva Medica, Torino 2012, pp. 119-133.
18. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Costa V, Coraci MA, Di Perri R. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 1993; 43: 1115-20.
19. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. In Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S. Il diabete in Italia. Editrice Kurtis. Milano 1996, pp. 17-30.
20. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Farchi G, Scafato E, Inzitari D; ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007; 68: 1460-1467.
21. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Collana Rapporti ARNO, Volume XXIII. Centauro Srl - Edizioni Scientifiche Bologna. <http://osservatorioarno.cineca.org>.
22. Beghi E, Monticelli ML. Diabetic polyneuropathy in the elderly. Prevalence and risk factors in two geographic areas of Italy. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 223-228.
23. Veglio M, Sivieri R. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. *Diabetes Care* 1993; 16: 456-461.
24. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.
25. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988; 11: 592-597.
26. Scionti L, Ciabattini P, Bottini P, Coletti A, Rossi AL, Puxeddu E, Vermigli C, Santeusano F. Validazione del questionario e dell'esame obiettivo proposti dalla Società Italiana di Diabetologia per lo screening della neuropatia diabetica. *Giorn Ital Diab* 1994; 14: 215-221.
27. Proposta di protocollo diagnostico da parte del Gruppo di Studio della SID sulla neuropatia diabetica. *Il Diabete* 1989; 1: 59-62.
28. Gentile S, Turco S, Corigliano G, Marmo R. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. S.I.M.S.D.N. Group. *Acta Diabetol* 1995; 32: 7-12.
29. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996; 39: 1377-1384.
30. Reboldi GP per Gruppo di lavoro EURODIAB Italian Dataset. Dataset italiano dello Studio EURODIAB. *Il Diabete* 2004; 16: 358-367.
31. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee *Diabetes Care* 1997; 20: 836-843.
32. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-1289.
33. Rubino A, Rousculp MD, Davis K, Wang J, Bastyr EJ, Tesfaye S. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy among patients with type 1 and type 2 diabetes in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 129-134.
34. Bellavere F, Gemma ML, Zoppini G, Cacciatori V. Analysis of neurological manifestations in a cohort of 1260 successive diabetic outpatients. 18th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (Neurodiab), Orvieto 4-7 September 2008, p. 33 (abstract).
35. Marino C, Micheletti A, Pasquini V, Petrelli AR, Mastroianni A, Arnone S, Scionti L. Neuropatia periferica e sua associazione con le altre complicanze del diabete. *Il Giornale di AMD* 2014; 17: 220-225.
36. Rota E, Quadri R, Fanti E, Isoardo G, Poglio F, Tavella A, Paolasso I, Ciaramitaro P, Bergamasco B, Cocito D. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 348-353.
37. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 2013; 13: 533-549.
38. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-982.
39. Davies M, Brophy S, Williams R, et al. The prevalence, severity and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518-1522.

40. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464-469.
41. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35: 206-213.
42. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220-2224.
43. Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57: 414-420.
44. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 522-529.
45. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 51-55.
46. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006; 122: 156-162.
47. La Cesa S, Truini A, Schenone A, Zanette G, Praitano M, Jann S, De Toni Franceschini L, Lauria G, Penza P, Tugnoli V, Sette E, Santoro L, Manganelli F, Spallone V, Morganti R, D'Ilario D, Cruccu G and the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. Prevalence of peripheral neuropathies and neuropathic pain in patients with diabetes. Preliminary results of an Italian multicentre study. XLII Congresso Società Italiana di Neurologia, Torino 22-25 Ottobre 2011 (abstract).
48. Marinangeli F, Saini L. Epidemiologia del dolore cronico non da cancro: l'esperienza del dolore e l'impatto sulla qualità di vita. *Dolore, Come riconoscerlo e combatterlo. Supplemento a "Il Sole 24 ore" 2009* (http://www.aisd.it/e107_files/downloads/insertosole12209.pdf).
49. De Simone R, De Feo EM, Piscopo G, Piscopo M, Rabitti PG. Obesità addominale: fattore di rischio per la polineuropatia nel diabete di tipo 2?. *G It Diabetol Metab* 2010; 30: 158-164.
50. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, Marfia G. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain* 2011; 15: 153-160.
51. Panero F, Novelli G, Zucco C, Fornengo P, Perotto M, Segre O, Grassi G, Cavallo-Perin P, Bruno G. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 301-305.
52. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18-25.
53. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-521.
54. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006; 7: 892-900, 2006.
55. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Birklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 698-704.
56. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 374-385.
57. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 26-33.

58. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006; 22: 681-685.
59. Viala-Danten M, Martin S, Guillemin I, Hays RD. Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 113.
60. Krein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, Kerr EA. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. *Diabetes Care* 2005; 28: 65-70.
61. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, Laasonen L, Summanen P, Lepäntalo M, Laatikainen L, Matikainen E, Teppo AM, Koskimies S, Groop L. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 41: 1253-1262.
62. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 519-523.
63. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, Chen HH. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol* 2012; 19: 1192-1198.
64. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, Hinchliffe RJ. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014; 100: 1837-1843.
65. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-653.
66. Le TK, Able SL, Lage MJ. Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. *Cost Eff Resour Alloc* 2006; 4: 18.
67. Zhao Y, Ye W, Le TK, Boye KS, Holcombe JH, Swindle R. Comparing clinical and economic characteristics between commercially-insured patients with diabetic neuropathy and demographically-matched diabetic controls. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 585-597.
68. Currie CJ, Poole CD, Woehl A, Morgan CL, Cawley S, Rousculp MD, Covington MT, Peters JR. The financial costs of healthcare treatment for people with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2007; 24: 187-194.
69. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Healthcare utilization in people with postherpetic neuralgia and painful diabetic peripheral neuropathy. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 827-836.
70. Di Bonaventura MD, Cappelleri JC, Joshi AV. Association between pain severity and health care resource use, health status, productivity and related costs in painful diabetic peripheral neuropathy patients. *Pain Med*. 2011; 12: 799-807.
71. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27: 95-112.
72. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 3; 1: CD007115.
73. D'Amato C, Morganti R, Di Gennaro F, Greco C, Marfia GA, Spallone V. A novel association between nondipping and painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2014; 37: 2640-2642.
74. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep* 2011; 11: 1487-1492.
75. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 3: 1281-1357.
76. D'Amato C, Morganti R, Di Gennaro F, Greco C, Cacciotti L, Longo S, Marfia GA, Spallone V. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. 23th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB), 19-22 September 2013, Castelldefels, Spagna (abstract).

77. Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. Rapporti ISTISAN, 07/10. www.iss.it/binary/publ/cont/07_10.1184843296.pdf.
78. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study Group-Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. Are Type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 319-327.
79. Giorda C. Modelli di regionalizzazione in diabetologia. L'esempio della Regione Piemonte. In *Changing Diabetes Barometer Italia. Secondo Report. Measure Compare Improve* 2009, pp. 178-189.
80. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; 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: 1041-1048.
81. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 2015; 52: 557-571.
82. Corsaro L, Falco V, Venturi F, Dotta F, Frontoni F, Lauro D, Nicolucci A, Vaccaro K. Analysis of the Diabetes in Italy. Italian Barometer Diabetes Observatory Foundation, *Diabetes Monitor* 2015; 2.
83. Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, Ziegler D. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1141-1146.
84. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *J Pain Res* 2013; 6: 393-401.
85. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Il Diabete in Italia (anni 2000-2011), 2012. <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.
86. Zhao Y, Liu J, Zhao Y, Thethi T, Fonseca V, Shi L. Predictors of duloxetine versus other treatments among veterans with diabetic peripheral neuropathic pain: a retrospective study. *Pain Pract* 2012; 12: 366-373.
87. Zhao Y, Sun P, Watson P. Medication adherence and healthcare costs among patients with diabetic peripheral neuropathic pain initiating duloxetine versus pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 785-792.
88. Ciardullo AV, Guerzoni A, Daghigh MM, Borsari S, Bevini M, Feltri G, Novi D, Goldoni CA, Pini M, Cintori C, Brunetti M, Carapezzi C. La gestione integrata del diabete comporta minori ospedalizzazioni eccedenti rispetto all'assistenza tradizionale dei diabetici residenti nella provincia di Modena. *G It Diabetol Metab* 2007; 27: 69-74.
89. De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S, Citarella A, Germinario CA, Lepore V, Menditto E, Nicolosi A, Vitullo F, Nicolucci A; DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 605-612.
90. Agliandolo A, Landa P, Colangelo P, Guido R, Patrone M, Corsi A. Analisi della degenza media e della mancata segnalazione di malattia in pazienti diabetici ricoverati nell'anno 2012. *Il Giornale di AMD* 2014; 17: 43-46.
91. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf.
92. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (Eds), *Textbook of Diabetic Neuropathy*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002.
93. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Negri C, Brangani C, Pichiri I, Targher G, Bonora E, Zoppini G. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 1066-1070.

Podopatia e assistenza al paziente con lesione al piede

Alberto Bruno, Roberto Anichini

Gruppo Interassociativo AMD-SID "Podopatia Diabetica"

INTRODUZIONE

Il documento di Consenso internazionale sul Piede Diabetico (1) ha modificato l'obiettivo primario nella gestione del piede diabetico, spostando l'asticella dalla prevenzione delle amputazioni (esiti finali) alla prevenzione primaria delle lesioni; anche se ovviamente, quando le lesioni si manifestano l'obiettivo principale rimane quello della loro guarigione (2). L'intenzione dovrebbe essere quella di riconoscere precocemente le condizioni di rischio e di trattare le lesioni in una fase iniziale per permettere una pronta guarigione (3). I componenti essenziali di gestione sono: trattare i processi patologici sottostanti, garantire un adeguato apporto di sangue, cura locale delle ulcere compreso il controllo dell'infezione, scarico dei picchi di pressione.

La cura efficace dei piedi dovrebbe coinvolgere pazienti ed operatori sanitari. Ciò significa fornire informazioni adeguate ai pazienti e agli accompagnatori per consentire loro di partecipare al processo decisionale e comprendere la logica delle decisioni cliniche, nonché a sostenere una buona cura di sé.

TRATTAMENTO FISIOPATOLOGICO

Identificare la causa principale dell'ulcera alla prima valutazione è un processo importante e permette di programmare una terapia efficace. Per la guarigione è fondamentale trattare qualsiasi forma di ischemia a prescindere dagli altri interventi. Si raccomanda che tutti i pazienti con ischemia critica degli arti, anche senza dolore a riposo, ulcere e perdita di tessuto, debbano essere sottoposti alla valutazione vascolare e se indicata alla rivascolarizzazione (4). L'ischemia acuta è una emergenza clinica e può rappresentare un grande rischio, per il piede e per il paziente, se non gestita in modo tempestivo ed efficace. È importante rendersi conto che anche una riduzione parziale della perfusione può essere un indicatore per la rivascolarizzazione in presenza di ulcere periferiche (5). È importante il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale. Questo dovrebbe comportare il controllo e la gestione di tutti i fattori: pressione arteriosa, dislipidemia e fumo (6), anche eventuali carenze nutrizionali dovrebbero essere gestite (7). È necessario affrontare la causa fisica del trauma. Oltre ad esaminare il piede, gli operatori dovrebbero esaminare le calzature del paziente, la loro usura e l'eventuale presenza di corpi estranei che possono traumatizzare i piedi (8). Non ci si dovrebbe limitare al controllo delle calzature indossate al momento della visita ma informarsi sulle calzature indossate a casa o sul posto di lavoro. L'EWMA considera essenziale ottimizzare il trattamento locale ed elementi importanti sono: lo sbrigliamento radicale e ripetuto, le ispezioni frequenti, il controllo dell'eventuale infezione ed il controllo del grado di umidità della lesione stessa (9).

Lo stato della vascolarizzazione deve sempre essere valutato prima del debridement chirurgico. I pazienti che necessitano di rivascolarizzazione non dovrebbero essere sottoposti a un courettage profondo.

L'elevata morbilità e la mortalità associate alla presenza di infezione indicano l'importanza del controllo precoce ed

aggressivo della stessa anche in presenza del solo sospetto, ricordando comunque che le ferite clinicamente non infette non dovrebbero essere trattati con antibiotici sistemici.

Le ferite devono essere pulite ad ogni medicazione e dopo lo sbrigliamento con una soluzione detergente o soluzione salina. La pulizia aiuta a rimuovere il tessuto devitalizzato, a riequilibrare la carica batterica, a ridurre l'essudato e a rimuovere il biofilm.

Lo scarico dei picchi di pressione nei pazienti con ulcera secondaria a neuropatia periferica rappresenta la terapia di queste lesioni. Il gold standard è ancora il gesso a contatto totale (TCC) che garantisce una distribuzione omogenea dei carichi e non è rimovibile. Anche altre soluzioni sono risultate altrettanto efficaci, di più facile gestione e più gradite al paziente ma è assolutamente indispensabile una partecipazione coerente e cosciente da parte del paziente che non deve approfittare della possibilità di rimozione dei sussidi per vanificarne il risultato clinico.

L'Amputazione può essere considerata come opzione terapeutica soprattutto nelle seguenti situazioni (10):

- dolore a riposo o ischemica che non può essere gestito con l'analgesia o la rivascolarizzazione;
- infezione pericolosa per la vita che non può essere gestita con altre misure;
- quando il carico di malattia risulterebbe minore in caso di amputazione rispetto al tentativo di guarigione.

Circa la metà dei pazienti che subiscono un'amputazione svilupperà un'ulcera entro 18 mesi dall'amputazione e il tasso di mortalità a tre anni dopo la prima amputazione è del 20-50% (11).

L'incidenza complessiva di amputazione continua ad essere erroneamente considerato un indicatore di qualità dell'assistenza sanitaria locale.

Il lavoro di squadra: tutte le principali linee guida raccomandano l'integrazione delle competenze in un team multidisciplinare dedicato (12, 13, 14, 15, 16). Sebbene vi siano opinioni diverse su quali discipline debbano essere presenti nel team, tutti concordano che per fornire un'assistenza adeguata debbano essere costituiti dei team dedicati al trattamento del piede diabetico composti da podologi, infermieri addestrati e medici diabetologi. A questi possono essere aggiunti chirurghi vascolari, ortopedici, infettivologi, tecnici ortopedici, assistenti sociali e psicologi.

LA SITUAZIONE ITALIANA

Amputazioni come indicatore

Negli ultimi 20 anni dopo la Saint Vincent Declaration che poneva come obiettivo la riduzione del 50% delle amputazioni maggiori nei pazienti diabetici, in Italia si sono messe in atto azioni di prevenzione, diagnosi precoce e terapia idonea per migliorare questo indicatore. La pubblicazione dei dati italiani sulle amputazioni (17) con una riduzione negli ultimi 10 anni del 35% delle amputazioni maggiori indica nell'Italia uno dei paesi in Europa che si è avvicinato di più agli obiettivi della Saint Vincent Declaration. I risultati si sono consolidati negli anni seguenti fino ad oggi con una riduzione progressiva delle amputazioni maggiori a dispetto dell'incremento della popolazione diabetica. Tale trend pur in discesa (-40% nel 2013) (Fig. 1) dimostra ancora nel nostro paese una prevalenza regionale a macchia di leopardo (Tab. 1), dove accanto ad una persistente bassa incidenza di amputazioni si evidenziano aree con alta incidenza.

Negli ultimi anni probabilmente il contributo maggiore alla riduzione delle amputazioni, oltre ad un miglioramento complessivo della cura del paziente diabetico, è da ricercare nella implementazione degli approcci diagnostici e terapeutici legati alla vasculopatia diabetica periferica (Fig. 2).

La recente pubblicazione della Consensus Italiana sul trattamento del Piede Diabetico Ischemico (18) ha posto l'Italia all'avanguardia di questo trattamento e le procedure endovascolari sono divenute proprietà comuni in ogni regione per la diagnosi ed il trattamento del Piede Ischemico (Tab. 2). Anche in questo settore vi sono differenze regionali, e spesso i risultati in termini di amputazione non sono direttamente correlabili con il numero delle rivascolarizzazioni. Infatti, vi sono regioni nelle quali a elevato numero di rivascolarizzazioni corrispondono bassi valori di amputazioni maggiori ma esistono anche regioni dove ad alto numero di rivascolarizzazioni corrispondono un elevato o elevatissimo trend delle amputazioni maggiori. Ciò probabilmente per una differenza di approccio clinico in termini di lavoro multidisciplinare e multiprofessionale e non precisione ed omogeneità nei tragitti di cura dei PDTA del trattamento del Piede Diabetico (Fig. 3).

SITUAZIONE DELLE STRUTTURE CHE SI DEDICANO AL PIEDE DIABETICO

Sulla base delle osservazioni riportate nell'introduzione abbiamo organizzato un censimento delle strutture che si occupano di piede diabetico. La valutazione dei dati del censimento si basa sulle risposte fornite ad un questionario

Tabella 1 ♦ Amputazioni non traumatiche d'arto inferiore.

Regione	Ricoveri (n)	Amputazioni (n)			Tassi di ricovero per 1.000 diabetici		
		Totale	Minori	Maggiori	Totali	Minori	Maggiori
Abruzzo	86.625	257	181	68	3,0	2,1	0,8
Basilicata	38.605	80	53	20	2,1	1,4	0,5
Calabria	166.450	260	163	89	1,6	1,0	0,5
Campania	375.034	834	526	265	2,2	1,4	0,7
Emilia-Romagna	192.609	743	507	224	3,9	2,6	1,2
Friuli-Venezia Giulia	48.874	206	158	44	4,2	3,2	0,9
Lazio	294.536	514	312	180	1,7	1,1	0,6
Liguria	92.342	268	196	71	2,9	2,1	0,8
Lombardia	450.548	1.624	1.205	390	3,6	2,7	0,9
Marche	77.258	215	147	58	2,8	1,9	0,8
Molise	18.487	53	34	18	2,9	1,8	1,0
Piemonte	214.329	607	411	180	2,8	1,9	0,8
Puglia	271.404	516	333	166	1,9	1,2	0,6
Sardegna	86.940	199	122	66	2,3	1,4	0,8
Sicilia	309.996	783	546	206	2,5	1,8	0,7
Toscana	203.106	387	267	108	1,9	1,3	0,5
Trentino-Alto Adige	39.517	173	134	38	4,4	3,4	1,0
Umbria	40.767	119	73	40	2,9	1,8	1,0
Valle d'Aosta	4.858	40	32	6	8,2	6,6	1,2
Veneto	229.443	793	647	136	3,5	2,8	0,6

Figura 1 ♦ Amputazioni in Italia 2003-2013.

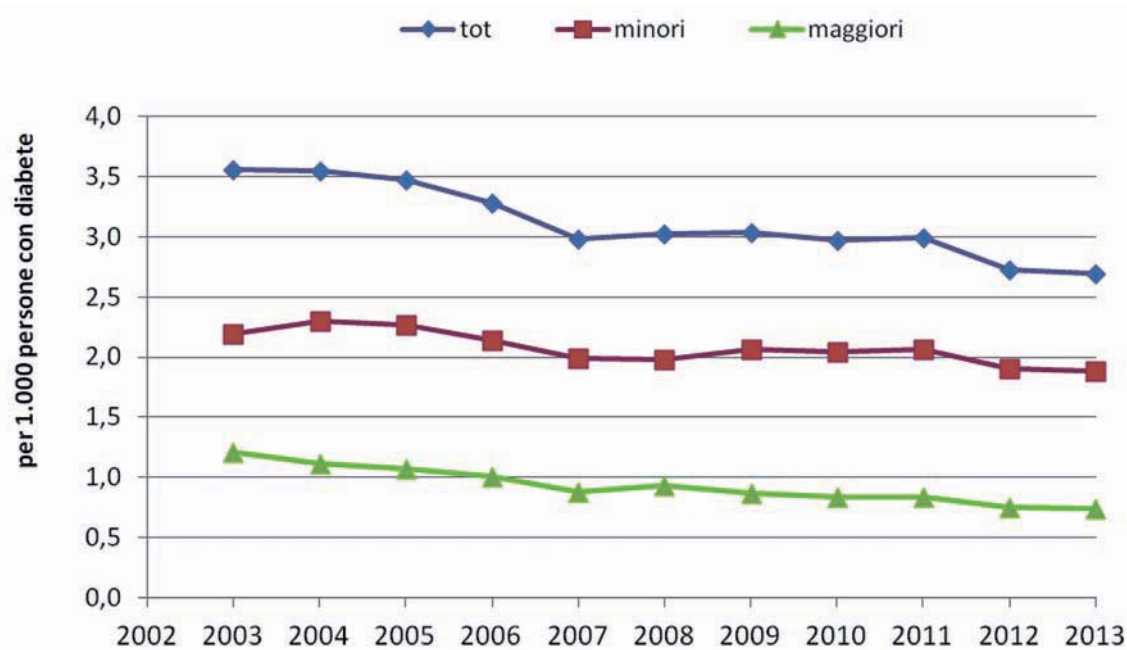


Figura 2 ♦ Rivascolarizzazioni in Italia 2003-2013.

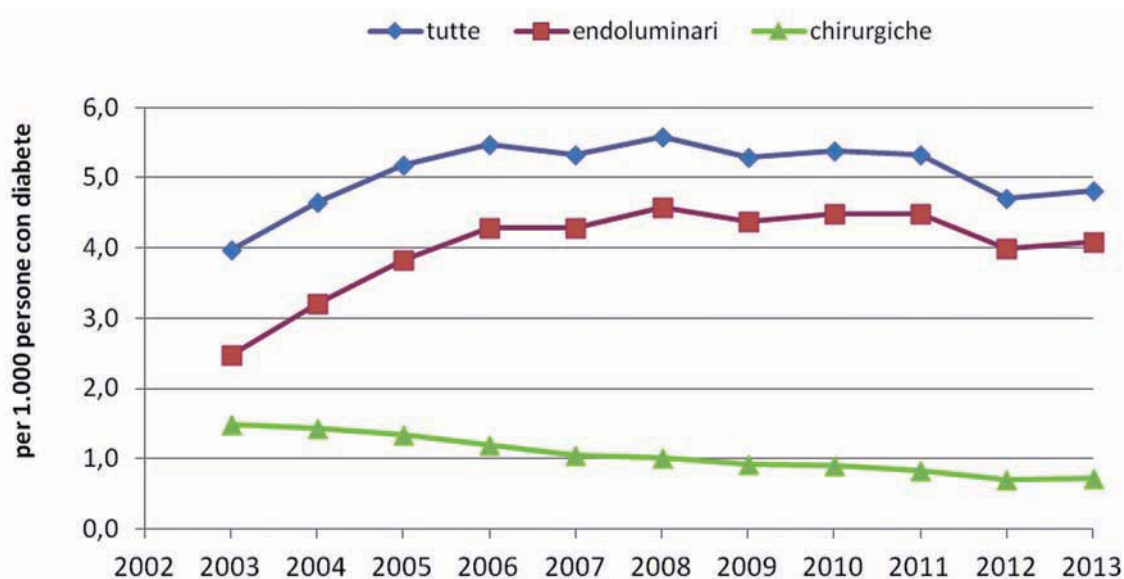
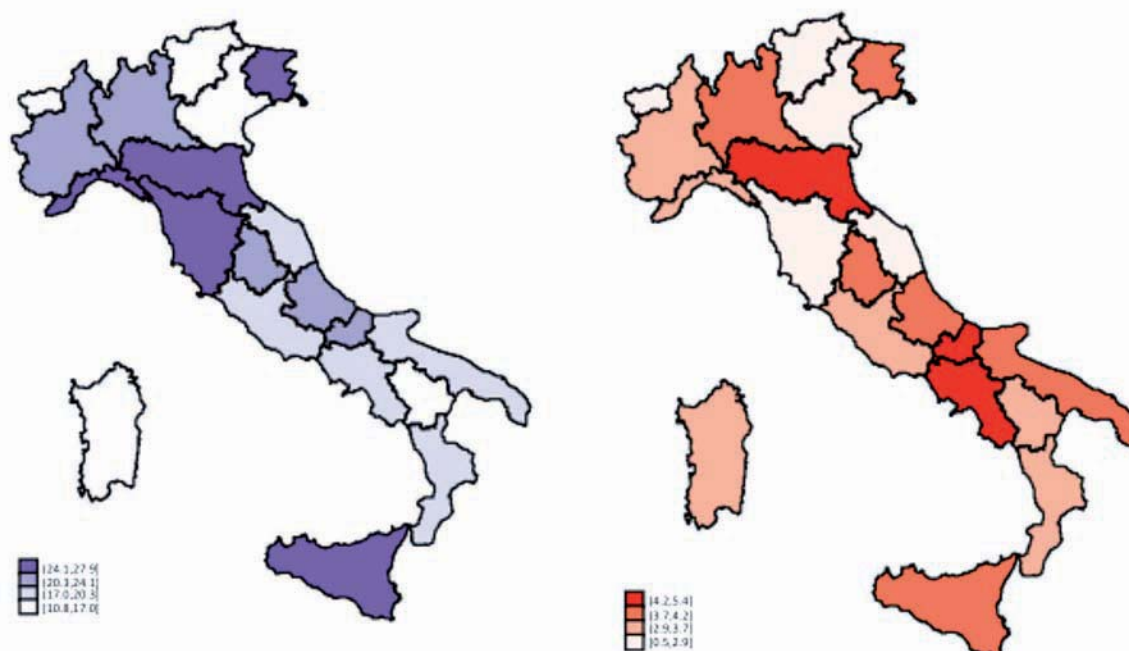


Tabella 2 ♦ Rivascolarizzazione arti inferiori in Italia dal 2003-2013.

Regione	Procedure rivascolarizzazione (n)				REL % sul totale	Popolazione diabetica n
	Tutte	REL	RC	REL+RC		
Abruzzo	452	393	51	8	86,6	86.625
Calabria	451	313	126	12	67,9	166.450
Campania	1.434	1.195	200	39	85,9	375.033
Emilia-Romagna	1.385	1.159	202	24	83,0	192.609
Friuli Venezia Giulia	448	390	46	12	87,8	48.874
Lazio	1.180	1.039	122	19	87,6	294.535
Liguria	538	399	123	16	78,2	92.342
Lombardia	2.559	2.254	253	52	91,3	450.548
Lucania	109	96	13	0	91,5	38.604
Marche	391	357	29	5	90,6	77.257
Molise	101	90	11	0	88,3	18.487
Piemonte	1.045	842	180	23	82,9	214.328
Puglia	875	755	106	14	88,2	271.403
Sardegna	253	215	32	6	88,6	86.940
Sicilia	1.358	1.150	185	23	86,8	309.995
Toscana	1.206	1.095	81	30	92,8	203.105
Trentino - Alto Adige	245	203	40	2	76,2	39.517
Umbria	157	116	38	3	78,9	40.766
Valle d'Aosta	50	37	13	0	90,9	4.858
Veneto	1.237	1.047	162	28	86,6	229.442

(REL = rivascolarizzazione endoluminale, RC = rivascolarizzazione chirurgica)

Figura 3 ♦ Indice di amputazione (sinistra) e rivascolarizzazione (destra) nei pazienti diabetici ricoverati nel 2013 in Italia (17).



distribuito a tutti i diabetologi, che hanno permesso di differenziare il livello di assistenza fornito in base ai livelli di intensità di cura garantiti. Il questionario (allegato 1) è composto da 42 domande divise in 6 gruppi: “organizzazione struttura” comprende domande relative al numero di giorni di apertura, alle ore dedicate ed al personale utilizzato, alla presenza di posti letto autonomi o in appoggio; “organizzazione diagnosi” indagata soprattutto la possibilità di eseguire procedure complesse all’interno della macrostruttura in cui risiede il centro; “cura” sono richiesti i dati relativi ad alcuni aspetti caratterizzanti le strutture che si occupano di piede; “volumi” sono richiesti, se noti, i dati sulle amputazioni; “educazione” si fa riferimento alle azioni educative messe in atto per ridurre il rischio di lesione; “dati identificativi” del centro. La preparazione di un questionario non è priva di difficoltà e anche in questo caso sono presenti delle criticità che avrebbero potuto essere superate solo aumentando il numero di domande, strategia comunque non priva di altri errori. Al fine di ridurre il margine di interpretazione le singole domande prevedevano una limitata tipologia di risposte ammesse: numeri, SI/NO. Nell’elaborazione finale i numeri delle amputazioni maggiori e/o minori sono stati considerati complessivamente. Per definire il livello di “intensità di cura” è stato utilizzato un algoritmo automatico. Si ribadisce che la classificazione dei centri è avvenuta in base alle risposte fornite nel questionario ed è stato richiesto per due volte l’autoverifica dei risultati. L’algoritmo prevedeva un grado “0”: se risposto NO alla domanda numero 1 (Nella tua struttura diabetologica c’è un ambulatorio dedicato al piede diabetico?); le strutture così definite non sono state considerate nella definizione dei risultati. Il grado 1 era assegnato a chi rispondeva NO alla domanda numero 27 (Nella tua struttura diabetologica esegui toilette chirurgiche?); il grado 2 era assegnato alle strutture che hanno risposto SI alla domanda numero 29 (Nella tua struttura diabetologica eseguite lo scarico delle lesioni neuropatiche?); infine in base all’organizzazione dichiarata era previsto un grado 3 in base alle risposte fornite per le domande 22, 23, 24, 25 e 28 (22: Nella tua macrostruttura puoi eseguire una angiorm? O angiort? O angiografia? 23: Disponi nella tua macrostruttura della consulenza di un radiologo interventista? 24: Nella tua macrostruttura puoi eseguire una rivascolarizzazione percutanea? 25: Nella tua macrostruttura puoi eseguire un bypass agli arti inferiori? 28: Nella tua macrostruttura puoi ricoverare un paziente con un quadro “life-threatening?”), la risposta affermativa a queste domande è stata considerata base essenziale. Dopo questa prima selezione sono stati valutati i livelli organizzativi presenti nelle domande 2, 3, 5, 7, 8 e 9 (2: Quanti giorni alla settimana è aperto? 3: Quante ore la settimana

è aperto? 5: Quante ore infermieristiche la settimana sono dedicate al piede diabetico? 7: Di quanti letti “specifici” (non in appoggio) dispone la tua struttura diabetologica dedicati al piede diabetico? 8: La tua struttura diabetologica dispone di posti letti in appoggio? 9: Hai disponibilità di accesso alla sala operatoria? Le domande 7 e 8 sono state considerate come unica) che hanno permesso l’attribuzione del massimo di intensità di cura fornita. Le domande 2 e 21 sono state utilizzate come verifica della qualità delle risposte fornite ma non hanno modificato il risultato ottenuto (2: Quanti giorni alla settimana è aperto? A questo livello si considerano i servizi aperti tutta la settimana; 21: modello dell’ossimetro utilizzato). Sono pervenuti 196 questionari e sono rappresentate tutte le Regioni italiane. In base all’elaborazione dell’algoritmo precedentemente illustrato le strutture sono divise in: 4 non hanno dato il consenso alla pubblicazione dei loro dati, 16 strutture di grado 0 (dichiarano di non aver un ambulatorio dedicato), dei 176 centri rimanenti (TAB 3) 41 di grado 1 che controllano i piedi ma non li trattano direttamente, 104 di grado 2 che curano le lesioni e 31 strutture di grado 3 con una organizzazione ad esso dedicata (di queste solo 6 pur avendo raggiunto i requisiti richiesti presentano discrepanze nelle domande di verifica 2 e 21).

Riducendo l’analisi alle strutture con un livello di organizzazione più complessa (livelli 2 e 3 = n. 128) la distribuzione regionale è riportata nella Fig. 4.

CONCLUSIONI

La raccolta delle schede delle strutture che si occupano di piede diabetico ha raggiunto un elevato grado di affidabilità. Pur essendo possibile una percentuale di dati mancanti, la distribuzione è coerente con le precedenti rilevazioni e con l’osservazione quotidiana. Si ribadisce che l’attribuzione dei gradi di complessità organizzativa non riguarda il merito ma deriva unicamente dalle informazioni fornite direttamente dai singoli centri e rappresenta il livello di intensità di cure offerte dalle strutture stesse. La diffusione capillare delle strutture che si occupano di piede e il livello da queste

Tabella 3 ♦ Strutture, anche non prettamente diabetologiche, che hanno risposto al questionario.

Regione	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Totale
Abruzzo	0	4	0	4
Basilicata	2	1	0	3
Calabria	3	1	0	4
Campania	6	4	1	11
Emilia-Romagna	3	14	2	19
Friuli	1	2	1	4
Lazio	6	8	5	19
Liguria	0	2	1	3
Lombardia	6	9	5	20
Marche	0	7	2	9
Molise	0	1	0	1
Piemonte	6	5	2	13
Puglia	1	6	0	7
Sardegna	4	8	0	12
Sicilia	0	3	4	7
Toscana	2	10	2	14
Trentino - Alto Adige	0	2	0	2
Umbria	2	4	1	7
Valle d'Aosta	0	1	0	1
Veneto	2	11	5	18
Totale	41	104	31	176

Figura 4 ♦ Distribuzione dei centri che si occupano di piede diabetico in Italia in rapporto al grado di intensità di cura offerto (cerchio bianco grado 2, cerchio nero grado 3).



raggiunte sono state sicuramente responsabili del miglioramento degli esiti di processo rappresentati dalla riduzione complessiva delle amputazioni a fronte di un ampliamento della popolazione diabetica registrato negli ultimi anni, anche se rimane comunque spazio per un miglioramento soprattutto per rendere l'assistenza uniforme su tutto il territorio nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. Bakker K1, Apelqvist J2, Lipsky BA3,4, Van Netten JJ5; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan; 32 Suppl 1: 2-6.
2. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002; 66(9): 1655-1662.
3. Vuorisalo S, Venermo M, Lepantälo M. Treatment of diabetic foot ulcers. *J Cardiovasc Surg* 2009; 50(3): 275-291.
4. Boulton AJM. What you can't feel can hurt you. *J Am Pod Med Assoc* 2010; 100(5): 349-352.
5. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine* 2012; 41(3): 384-397

6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1997; 317: 703-713.
7. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, On behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 225-231.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Clinical guideline 119. London: NICE, 2011.
9. European Wound Management Association (EWMA). Position document: Wound bed preparation in practice. London: MEP Ltd, 2004.
10. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: IDF, 2012.
11. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower-extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: *Diabetes in America*. Second edition. Bethesda, MD: Institutes of Health, 1995: 409-428.
12. Diabetes UK. Putting feet first: national minimum skills framework. Joint initiative from the Diabetes UK, Foot in Diabetes UK, NHS Diabetes, the Association of British Clinical Diabetologists, the Primary Care Diabetes Society, the Society of Chiropodists and Podiatrists. London: Diabetes UK, 2011.
13. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. Amsterdam, the Netherlands, 2011
14. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: IDF, 2012.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Guideline no 116. Edinburgh: SIGN, 2010.
16. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(Suppl 1): S1-S201.
17. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower Extremity Amputations in Persons with and without Diabetes in Italy: 2001-2010 *Plos one* 2014, 28 Jan.
18. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, Da Ros R, De Feo ME, Ferraresi R, Florio F, Gargiulo M, Galzerano G, Gandini R, Giurato L, Graziani L, Mancini L, Manzi M, Modugno P, Setacci C, Uccioli L; Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Apr; 24(4): 355-369.

Ringraziamenti

Un ringraziamento a tutto il Comitato di Coordinamento del gruppo interassociativo AMD-SID di “Podopatia diabetica”, ai Responsabili Regionali e a tutti i Presidenti delle sezioni Regionali AMD e SID che con il loro contributo hanno qualificato la raccolta dei dati del censimento.

Allegato 1 ♦ Questionario.

I dati saranno inseriti (se autorizzati) nelle pagine web del sito dedicate al piede. Il questionario si compone di 39 domande (oltre ai dati identificativi). Per motivi di uniformità le uniche risposte accettate sono riportate nella colonna "risposte accettabili"

RIGA		NUMERO	DOMANDA	RISPOSTE ACCETTABILI	RISPOSTE
1	ORGANIZZAZIONE STRUTTURA	1	Nella tua struttura diabetologica c'è un ambulatorio dedicato al piede diabetico?	SI / NO	
2		2	Quanti giorni alla settimana è aperto?	NUMERO	
		3	Quante ore la settimana è aperto?	NUMERO	
3		4	Utilizzi la sezione dedicata di MyStarConnect per classificare le ulcere?	SI / NO	
5		5	Quante ore infermieristiche la settimana sono dedicate al piede diabetico?	NUMERO	
6		6	Quante ore del podologo sono dedicate la settimana al piede diabetico?	NUMERO	
8		7	Di quanti letti "specifici" (non in appoggio) dispone la tua struttura diabetologica dedicati al piede diabetico?	NUMERO	
9		8	La tua struttura diabetologica dispone di posti letti in appoggio?	SI / NO	
10		9	Hai disponibilità di accesso alla sala operatoria?	SI / NO	
11		10	Nella tua struttura c'è un team reperibile h24 per le urgenze del piede?	SI / NO	
12	ORGANIZZAZIONE DIAGNOSI	11	Se NON c'è un team dedicato chi gestisce le urgenze?	diabetologo	
13				chirurgo generale	
14				chirurgo vascolare	
15				ortopedico	
16				medico/chirurgo di Pronto Soccorso	
17				12	Nella tua macro struttura è attivo un percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) sul piede diabetico?
18	13	Nella tua struttura diabetologica esegui lo screening per il piede a rischio?	SI / NO		
19	14	Utilizzi la sezione dedicata di MyStarConnect per valutare la neuropatia?	SI / NO		
20	ORGANIZZAZIONE DIAGNOSI	15	Come rilevi la presenza di neuropatia periferica?	MONOFILAMENTO – SI / NO	
21				BIOTESIOMETRO – SI / NO	
22				QUESTIONARIO DNI SI / NO	
23				QUESTIONARIO MNSI SI / NO	
25		16	Disponi nella macrostruttura della consulenza di un neurologo?	SI / NO	
26		17	Disponi nella macrostruttura della consulenza di un infettivologo?	SI / NO	
27		18	Disponi nella macrostruttura della consulenza di un chirurgo vascolare?	SI / NO	
28		19	Disponi nella macrostruttura della consulenza di un ortopedico?	SI / NO	
29		20	Nella tua struttura diabetologica calcoli l'ABI?	SI / NO	
30		21	Nella tua struttura diabetologica puoi eseguire una ossimetria transcutanea?	SI / NO	
31	Modello OSSIMETRO				
33	22	Nella tua macrostruttura puoi eseguire una angio RMN? O angio TC? O Angiografia?	SI / NO		
34	23	Disponi nella tua macrostruttura della consulenza di un radiologo interventista?	SI / NO		
35	24	Nella tua macrostruttura puoi eseguire una rivascolarizzazione percutanea?	SI / NO		
36	25	Nella tua macrostruttura puoi eseguire un by pass agli arti inferiori?	SI / NO		
37	CURA	27	Nella tua struttura diabetologica esegui toilette chirurgiche?	SI / NO	
38		28	Chi esegue materialmente le medicazioni?	MEDICO SI/NO	
39				INFERMIERE SI/NO	
40				PODOLOGO SI/NO	
41		28	Nella tua macrostruttura puoi ricoverare un paziente con un quadro "life-threatening"?	SI / NO	
42		29	Nella tua struttura diabetologica eseguite lo scarico delle lesioni neuropatiche?	SI / NO	
43		30	Come ottieni lo scarico di una lesione?	APPARECCHIO GESSATO SI / NO	
44				AIRCAST SI / NO	
45				TUTORI RIMOVIBILI SI / NO	
46		31	Per prevenire le ulcerazioni prescrivi direttamente scarpe specifiche?	SI / NO	
47	32	Nella tua ASL è attivo un percorso riabilitativo per i pazienti amputati?	SI / NO		

48	VOLUMI	33	Hai il dato di quanti pazienti seguiti dalla tua struttura diabetologica hanno subito un'amputazione "non traumatica" minore o maggiore agli arti inferiori nel 2014?	NUMERO	
49		34	Nella tua struttura diabetologica organizzi corsi di formazione per personale sanitario?	NUMERO	
50		35	Quanti pazienti hai fatto rivascolarizzare con PTA nel 2014?	NUMERO	
51		36	Quanti pazienti hai fatto rivascolarizzare con by-pass nel 2014?	NUMERO	
52	EDUCAZIONE	38	Nella tua struttura diabetologica oltre al colloquio informativo viene regolarmente svolta educazione strutturata per il paziente con piede diabetico?	SI / NO	
53		39	Nella tua struttura diabetologica oltre al colloquio informativo viene regolarmente svolta educazione strutturata per i caregivers del paziente con piede diabetico?	SI / NO	
54	IDENTIFICATIVO	40	Dai l'autorizzazione alla pubblicazione dei tuoi dati?	SI / NO	
55		41	Dati anagrafici del "compilatore"	cognome	
56				nome	
57				telefono	
58		mail			
59		42	Dati anagrafici della "struttura"	denominazione	
60				indirizzo	
61				città	
				CAP	
62	Regione				

Allegato 2 ♦ Elenco strutture che hanno risposto al questionario. Nell'elenco sono presenti, senza distinzione, strutture diabetologiche e non, pubbliche, convenzionate e private.

(*) Strutture non unicamente diabetologiche.

RESPONSABILE		INDIRIZZO				REGIONE
LIVELLO INTENSITA' DI CURE: BASE						
CARUSO	ENZO	UOSD Percorsi Integrati Cura Patologie Endocrine e Metaboliche	VIA S NICOLA	MARATEA	85046	BASILICATA
CITRO	GIUSEPPE	UOS DIABETOLOGIA	VIA DEL GALLITELLO	POTENZA	85100	BASILICATA
PACENZA	SALVATORE	-	LARGO BOLOGNA	CROTONE	88900	CALABRIA
D'AMICO	EUGENIO	AO COSENZA	VIA F. MIGLIORI	COSENZA	87100	CALABRIA
NOSSO	GABRIELLA	C.M.C.	V.CAMPI FLEGREI, 32	POZZUOLI	80078	CAMPANIA
GICCHINO	MAURIZIO	S.U.N	PIAZZA MIRAGLIA N.2	NAPOLI	80100	CAMPANIA
DEL BUONO	ANDREA	CENTRO DIABETOLOGICO	VIA LEONARDO 148	CELLOLE	81030	CAMPANIA
PARILLO	MARIO	AO S ANNA S SEBASTIANO	AO S ANNA S SEBASTIANO	CASERTA	81100	CAMPANIA
LAPICE	EMANUELA	ISCD	VIA XXV APRILE	CASAGIOVE	81022	CAMPANIA
DI BLASI	VINCENZO	U.O DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA	VIA DE MARNISIS	CAVA DÈ TIRRENI	84013	CAMPANIA
VACIRCA	ANNA	SERVIZIO DIABETOLOGICO OSPEDALE NUOVO	VIA MONTERICCO 4	IMOLA	40026	EMILIA ROMAGNA
CALZOLARI	GIOVANNA	DIABETOLOGIA AMBULATORIALE DISTRETTO 2	VIA FOGAZZARO 1	MIRANDOLA	41037	EMILIA ROMAGNA
DI BARTOLO	PAOLO	UO DIABETOLOGIA RAVENNA, AUSL ROMAGNA	VIA F MONTONE ABB 134	RAVENNA	48121	EMILIA ROMAGNA
PELLEGRINI	MARIA ANTONIETTA	SOC ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO	P.ZA OSPEDALE 26	UDINE	33100	FRIULI VENEZIA GIULIA
MATTIUZZO	CLAUDIO	UOSD DIABETOLOGIA E MALATTIE DISMETABOLICHE	VIA PARROZZANI	TIVOLI	00019	LAZIO
SANTANTONIO	GRAZIANO	UOS DIABETOLOGIA P.O. SAN PAOLO	LARGO DONATORI DI SANGUE, 1	CIVITAVECCHIA	0053	LAZIO
RINALDI	ROBERTA	OSPEDALE REGINA APOSTOLORUM	VIA SAN FRANCESCO 50	ALBANO LAZIALE	00041	LAZIO
NARDONE	MARIA ROSARIA	UOD DIABETOLOGIA S. CAMILLO	C.NE GIANICOLENSE 87	ROMA	00100	LAZIO
CIAMPITIELLO	GIUSEPPINA	CASA DELLA SALUTE	V. DELLA TENUTA DI TORRENOVA 138	ROMA	00133	LAZIO
PUGLIESE	GIUSEPPE	AZIENDA OSPEDALIERA SANT'ANDREA	VIA DI GROTTAROSSA 1035	ROMA	00189	LAZIO
CHIARAMONTE	FRANCESCO	UOC DIABETOLOGIA E DIETOLOGIA	VIALE ANGELICO 28	ROMA	00195	LAZIO
MARELLI	GIUSEPPE	STRUTTURA SEMPLICE DIPARTIMENTALE DIABETOLOGIA ENDOCRINOLOGIA E NUTRIZIONE CLINICA	VIA MAZZINI 1	DESIO	20832	LOMBARDIA
FRANZETTI	IVANO	AO S.ANTONIO ABATE	VIA PASTORI 2	GALLARATE	21013	LOMBARDIA
LIBERA	EROS	AOUU	VIA STELVIO	SONDRIO	23100	LOMBARDIA
LEPORE	GIUSEPPE	USC MALATTIE ENDOCRINE-DIABETOLOGIA - AO PAPA GIOVANNI XXIII	PIAZZA OMS,1	BERGAMO	24127	LOMBARDIA
RUGGERI	PATRIZIA	CENTRO DIABETOLOGICO AZIENDA ISTITUTI OSPITALIERI	VIALE CONCORDIA	CREMONA	26100	LOMBARDIA
MUSACCHIO	NICOLETTA	UOS TERR ICP	V GINESTRA	CUSANO	20095	LOMBARDIA
FORNENGO	RICCARDO	S.S.D. DI DIABETOLOGIA	CORSO GALILEO FERRARIS, 3	CHIVASSO	10034	PIEMONTE
DAVÌ	SILVANO	SS DIABETOLOGIA OO.RR. DI RIVOLI	CORSO INGHILTERRA 66	SUSA	10059	PIEMONTE

OLEANDRI	SALVATORE	S.C. DIABETOLOGIA- ENDOCRINOLOGIA ASL CN 1	VIA OSPEDALI 14	SAVIGLIANO	12038	PIEMONTE
MAGRO	GIAMPAOLO	ASO S. CROCE E CARLE	VIA COPPINO 26	CUNEO	12100	PIEMONTE
TRAVAGLINO	FRANCO	SSD DIABETOLOGIA	VIA DEI PONDERANESI 2,	PONDERANO	13875	PIEMONTE
ANSALDI	EGLI	AO SS ANTONIO E BIAGIO	VIA VENEZIA 14	ALESSANDRIA	15121	PIEMONTE
TONOLO	GIANCARLO	SC DIABETOLOGIA AZIENDALE ASL 2 OLBIA - OC SAN GIOVANNI DI DIO	VIA A. MORO	OLBIA	07026	SARDEGNA
PISTIS	DANILA	SERVIZIO DIABETOLOGIA	PIAZZA SARDEGNA	NUORO	08100	SARDEGNA
SICA	VINCENZO	U.O.C. DI DIABETOLOGIA OSPEDALE N.S. DI BONARIA	VIA ROMA SNC	SAN GAVINO MONREALE	09037	SARDEGNA
PISANU	PAOLA	SERVIZIO DI DIABETOLOGIA - OSPEDALE S. MARCELLINO	VIA RINASCITA	MURAUVERA	09043	SARDEGNA
VITI	SECONDINA	UO DIAB	VIA BATTISTI	PESCIA	51017	TOSCANA
BERTOLI	STEFANIA	SERVIZIO DI DIABETOLOGIA	-	VERSILIA	55043	TOSCANA
PICCHIO	M. LUISA	SERVIZIO DIABETOLOGIA	VIA DELL'OSPEDALE	FOLIGNO	06034	UMBRIA
DEL SINDACO	PAOLA	UOS DIABETOLOGIA DISTRETTO DEL PERUGINO	VIA DEI FILOSOFI	PERUGIA	06100	UMBRIA
CORACINA	ANNA	SSD DIABETOLOGIA	VIA TOGLIATTI 1	MONTEBELLUNA	31044	VENETO
LIVELLO INTENSITA' DI CURE: MEDIO						
MONTANI	VALERIA	UOSD DIABETOLOGIA	VIALE RISORGIMENTO	ATRI	64032	ABRUZZO
D'UGO	ERCOLE	PTA GISSI	V. ITALIA 1	GISSI	66052	ABRUZZO
PACIOTTI	VINCENZO	UOSD DIABETOLOGIA	VIA G. DIVITTORIO	AVEZZANO	67051	ABRUZZO
IANNARELLI	ROSSELLA	UOSD DIABETOLOGIA	PO SAN SALVATORE	L'AQUILA	67100	ABRUZZO
MAIOLI CASTRIOTA SCANDERBECH	ANTONIO	SSD DIABETOLOGIA	VIA P. PETRONE	POTENZA	85100	BASILICATA
GROSSI	GIOVANNI	OSPEDALE SPOKE	VIA PROMINTESTA	PAOLA	87027	CALABRIA
DE SIMONE	GIUSEPPINA	CAD DS 54 ASL NAPOLI 3 SUD	VIA MARCONI 29	SAN GIORGIO A CREMANO	80046	CAMPANIA
SALDALAMACCHIA	GENNARO	A.O.U.P."FEDERICOII"	VIA PANSINI 5	NAPOLI	80100	CAMPANIA
LAMBIASE	CLAUDIO	CENTRO DIABETOLOGICO DS 67	CORSO UMBERTO I	MERCATO S SEVERINO	84085	CAMPANIA
MASI	STEFANO	CAD DS N. 60	R. AMELIA UMBERTO	NOCERA INFERIORE	84014	CAMPANIA
ZAVARONI	DONATELLA	UOD DIABETOLOGIA	VIA AVENA 49	PIACENZA	29121	EMILIA ROMAGNA
BACCOLINI	LUCA	MALATTIE DEL METABOLISMO E DIETETICA CLINICA	VIA MASSARENTI 9	BOLOGNA	40100	EMILIA ROMAGNA
GRIMALDI	MICHELE	U.O. DIABETOLOGIA POLICLINICO S.ORSOLA	VIA MASSARENTI 9	BOLOGNA	40138	EMILIA ROMAGNA
CIARDULLO	ANNA VITTORIA	U.O.S. DIABETOLOGIA AREA NORD, AUSL MODENA	P.LE DONATORI DI SANGUE, 3	CARPI	41012	EMILIA ROMAGNA
CAVANI	RITA	S. DIABETOLOGICO DI MODENA E CASTELFRANCO	V. DEL POZZO 71	MODENA	41100	EMILIA ROMAGNA
MANICARDI	VALERIA	SOS DI DIABETOLOGIA- OSPEDALE	VIA BARILLA 16	MONTECCHIO	42027	EMILIA ROMAGNA
MANICARDI	ENRICA	OSP. SANTA MARIA NUOVA	V. LE RISORGIMENTO 80	REGGIO EMILIA	42100	EMILIA ROMAGNA
MANICARDI	VALERIA	SOS DI DIABETOLOGIA - DIP CURE PRIMARIE	VIA GRAMSCI 54/L	REGGIO EMILIA	42124	EMILIA ROMAGNA
PERCUDANI	CARLO	AMBULATORIO ULCERE TROFICHE E PIEDE DIABETICO	CASA DELLA SALUTE P.LE PAGANELLI 1	COLORNO	43052	EMILIA ROMAGNA
TARDIO	SERGIO MICHELE	AZ. OSPEDALIERO- UNIVERSITARIA TRATTAMENTO INTENSIVO DEL DIABETE E DELLE SUE COMPLICANZE	VIA GRAMSCI 14	PARMA	43100	EMILIA ROMAGNA
CIMICCHI	MARIA CRISTINA	UOS DIABETOLOGIA DISTRETTO	LARGO PALLI 2	PARMA	43100	EMILIA ROMAGNA

MONESI	MARCELLO	UO MEDICINA INTERNA DELLE MALATTIE METABOLICHE E DEL RICAMBIO	CORSO GIOVECCA 203	FERRARA	44121	EMILIA ROMAGNA
CALBUCCI	GIOVANNI	SERVIZIO ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA, OSPEDALE BUFALINI	VIALE GHIROTTI 286	CESENA	47521	EMILIA ROMAGNA
TROJANI	CRISTINA	STRUTTURA SEMPLICE DI MALATTIE ENDOCRINO-METABOLICHE	V. SETTEMBRINI 2	RIMINI	49723	EMILIA ROMAGNA
MINIUSSI	PIER MARIA	AZ. OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI UDINE - S.O. MEDICINA INTERNA - AMBUL. PER LA CURA DEL PIEDE DIABETICO (*)	P.LE OSPEDALE, 6	CIVIDALE DEL FRIULI	33043	FRIULI VENEZIA GIULIA
MIRANDA	CESARE	SSD DIABETOLOGIA OSPEDALE	VIA MONTEREALE N.25	PORDENONE	33170	FRIULI VENEZIA GIULIA
BALDUCCI	STEFANO	HEALT CARE TEAM	VIA NOMENTANA 27	MONTEROTONDO	00015	LAZIO
VENTURA	CLAUDIO	UOS ENDOCRINOPATIE E MALATTIE METABOLICHE OSPEDALE ISRAELITICO	VIA FULDA 14	ROMA	00148	LAZIO
MANCINI	LORENA	CASA DI CURA VILLA BENEDETTA	CIRC.ZIONE CORNELIA 65	ROMA	00165	LAZIO
GAGLIARDI	GAGLIARDI	OSPEDALE PERTINI	VIA MONTI TIBURTINI	ROMA	00185	LAZIO
MUSELLA	TITTANIA	CENTRO DIABETOLOGICO AZIENDALE ASL	VIA E. FERMI, 15	VITERBO	01100	LAZIO
GRECO	ALESSANDRO	CENTRO SPECIALISTICO ULCERE CUTANEE	VIA MAZZINI	FROSINONE	03039	LAZIO
BATTISTA	RODOLFO	CENTRO DIAB.	VIA S. MARCIANO	SORA	03039	LAZIO
TUCCINARDI	FRANCO	OSPEDALE	VIA CAPPUCCINI SNC	GAETA	04026	LAZIO
CORSI	LAURA	SSD	VIA GB GHIO, 9	CHIAVARI	16043	LIGURIA
RAFFA	MAURIZIO	C. E. M.	VIA FIUME, 23	SANREMO	18038	LIGURIA
MASTROPASQUA	ARTURO	A.O. "G. SALVINI"	VIALE FORLANINI, 95	GARBAGNATE MILANESE	20024	LOMBARDIA
TORCHIO	GIUSEPPE	CLINICA SAN CARLO	VIA OSPEDALE 21	PADERNO DUGNANO	20037	LOMBARDIA
RAMPINI	PIETRO	SSD MALATTIE ENDOCRINE-DIABETOLOGIA AO FATEBENEFRAELLI OFTALMICO	CORSO PORTA NUOVA 23	MILANO	20100	LOMBARDIA
MARIANI	GIULIO	AO OSPEDALE SAN CARLO BORROMEO	VIA PIO II, 3	MILANO	20153	LOMBARDIA
ERPOLI	PAOLO	AO S. ANTONIO ABATE	VIA PASTORI 2	GALLARATE	21013	LOMBARDIA
MOLTENI	LAURA	OSPEDALE SACRA FAMIGLIA-FATEBENEFRAELLI	VIA FATEBENEFRAELLI	ERBA	22035	LOMBARDIA
RICHINI	DONATA	UOSS DI DMM	VIA MANZONI 142	ESINE	25040	LOMBARDIA
ROCCA	LILIANA	UO DIABETOLOGIA AO SPEDALI CIVILI	P.LE SPEDALI CIVILI, 1	BRESCIA	25123	LOMBARDIA
SAGGIANI	FRANCESCA	STRUTTURA SEMPLICE DIPARTIMENTALE DI DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE - AZIENDA CARLO POMA	VIA LAGO PAIOLO 10	MANTOVA	46100	LOMBARDIA
MANFRINI	SILVANA	U.O. DIABETOLOGIA	VIA CELLINI, 1	SENIGALLIA	60019	MARCHE
GARRAPA	GABRIELLA	UO DIABETOLOGIA PRESIDIO DI FANO AO OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	VIA VITTORIO VENETO N° 2	FANO	61032	MARCHE
MAGGIULLI	LUIGI	DIABETOLOGIA	PIAZZALE CINELLI N.1	PESARO	61100	MARCHE
BUSCIANTELLA RICCI	NATALIA	DIABETOLOGIA	LOC CASELLE SNC	CAMERINO	62032	MARCHE
MAOLO	GABRIELE	AREA VASTA 3 MARCHE	VIA SANTA LUCIA 1	MACERATA	62100	MARCHE
MELONCELLI	ILLIDIO	CENTRO DIABETOLOGIA OSP. MAZZONI	VIA DEGLI IRIS 1	ASCOLI PICENO	63100	MARCHE
MELONCELLI	ILLIDIO	CENTRO DIABETOLOGIA OSPEDALE CIVILE	VIA L. MANARA 6	SAN BENEDETTO DEL TRONTO	63074	MARCHE

COCCO	LORENZO	UOC DIABETOLOGIA	CDATAPPINO	CAMPOBASSO	86100	MOLISE
CAVALOT	FRANCO	SCDU MEDICINA INTERNA 3 AD INDIRIZZO METABOLICO	AOU SAN LUIGI - REGIONE GONZOLE 10	ORBASSANO	10043	PIEMONTE
BRUNO	ALBERTO	CENTRO UNIFICATO DI DIABETOLOGIA	VIA CAVOUR 31	TORINO	10100	PIEMONTE
GRASSI	AURORA	OSPEDALE MAURIZIANO	LARGO TURATI 62	TORINO	10100	PIEMONTE
GENTILE	LUIGI	SOC MALATTIE METABOLICHE E DIABETOLOGIA OSPEDALE CARDINAL MASSAIAASLAT	C. DANTE 202	ASTI	14100	PIEMONTE
PLACENTINO	GIUSEPPE	DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHEASLVCO	LUNGO LAGO BUOZZI	OMEGNA	28887	PIEMONTE
RAMUNNI	M:ISABELLA	U.O.T. DI ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE	VIA DEAMICIS,30	CONVERSANO	70014	PUGLIA
TOTA	NICOLA	OSPEDALE MIULLI	VIA SANTERAMO	ACQUAVIVA DELLE FONTI	70121	PUGLIA
BELLOMO DAMATO	AURELIA	U.O. ENDOCRINOLOGIA AOU POLICLINICO	PIAZZA GIULIO CESARE, 11	BARI	70124	PUGLIA
LUDOVICO	ORNELLA	IRCCS "CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA"	VIALE CAPPUCCINI 1	SAN GIOVANNI ROTONDO	71013	PUGLIA
CAZZETTA	GIULIANA	ASL BRINDISI DISTRETTO 1	VIA DALMAZIA, 13	BRINDISI	72100	PUGLIA
BRAIONE	ANTONIA FRANCESCA	SSD ENDOCRINOLOGIA OSPEDALE SS ANNUNZIATA	VIA BRUNO,1	TARANTO	74100	PUGLIA
ANNESE	STEFANIA	CENTRO DIABETOLOGICO ACISMOM	VIA DE PRETIS, 9	ANDRIA	76123	PUGLIA
LODDONI	SALVATORE	SERVIZIO DIABETOLOGIA PRESIDIO OSPEDALIERO	COLLE CAPPUCCINI	OZIERI	07014	SARDEGNA
GENTILINI	ALESSANDRO	UOS DIABETOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO - PRESIDIO OSPEDALIERO	VIA MONTE GRAPPA 82	SASSARI	07100	SARDEGNA
FRESU	PIETRO	UO DIABETOLOGIA	VIA S. PIETRO 43	SASSARI	07100	SARDEGNA
MELONI	GISELLA	UO DIABETOLOGIA E MALATTIE METRABOLICHE	VIA OSPEDALE	LANUSEI	08045	SARDEGNA
CARBONI	LUCIANO	SERVIZIO DI DIABETOLOGIA - 2 P.O. BINAGHI	VIA IS GUADAZZONIS, 2	CAGLIARI	09100	SARDEGNA
MULAS	MARIA FRANCA	AZIENDA OSPEDALIERA BROTZU	PIAZZALE RIKI	CAGLIARI	09100	SARDEGNA
PILOSU	ROSANGELA MARIA	SERVIZIO DI DIABETOLOGIA	VIA OSPEDALE	CAGLIARI	09124	SARDEGNA
ANGIONI	ANNA RITA	UNITÀ OPERATIVA DI DIABETOLOGIA- OSPEDALE SAN MARTINO	VIA ROCKFELLER 1	ORISTANO	09170	SARDEGNA
LO PRESTI	ANTONINO	U.O.C. DI DIABETOLOGIA PRESIDIO OSPEDALIERO	C.DA CARDILLA SNC	MARSALA	91025	SICILIA
FINOCCHIARO	CONCETTA	CENTRO CATANESE DI MEDICINA E CHIRURGIA UFC DI MALATTIE DISENDOCRINE E DISMETABOLICHE	VIA BATELLO 48	CATANIA	95126	SICILIA
ALIQUO	MARIA STELLA	U.O.S.D. CURA DEL PIEDE DIABETICO A.R.N.A.S. CIVICO	PIAZZA C. LEOTTA 4	PALERMO	90100	SICILIA
DE LUCA	ANTONIO	UOSD DIABETOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA	VIA ROZZALUPI 57	EMPOLI	50053	TOSCANA
RICCI	LUCIA	SC DIABETOLOGIA	V.NENNI 20	AREZZO	52100	TOSCANA
BACCETTI	FABIO	SSD DIABETOLASL 1 MASSA E CARRARA	VIA SOTTOMONTE 1	MASSA	54100	TOSCANA
DI CARLO	ALBERTO	SS DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE - CITTÀ DELLA SALUTE	VIA DELL'OSPEDALE 1	LUCCA	55100	TOSCANA
PIAGGESI	ALBERTO	SEZ. DIPART. PIED	VIA PARADISA 2	PISA	56124	TOSCANA
GHERARDINI	VALERIO	AMBULATORIO PIEDE		PIOMBINO	57025	TOSCANA
ORSINI	PAOLA	UOC DIABETOL	VIALE ALFIERI 36	LIVORNO	57124	TOSCANA
RIZZO	LOREDANA	UO DIABETOLOGIA USL9 P.O. MISERICORDIA	VIA SENESE,161	GROSSETO	58100	TOSCANA

LORENZETTI	MONICA	UOSD DIABETOLOGIA		PRATO	59100	TOSCANA
MANETTI	FRANCESCO	SOC DIABETOLOGIA CENTRO UNICO PIEDE DIABETICO		FIRENZE	50125	TOSCANA
GENNARO	RENZO	OSPEDALE SM CARMINE	CORSOVERONA 4	ROVERETO	38068	TRENTINO ALTOADIGE
MONAUNI	TIZIANO	OSPEDALE S. MAURIZIO	VIA LORENZ BOEHLER 5	BOLZANO	39100	TRENTINO ALTOADIGE
SCARLATO	FABIO	DIABETOLOGIA - AMB. PIEDE DIABETICO - OSPEDALE SANTA MARIA DELLA STELLA	LOC. CICONIA	ORVIETO	05018	UMBRIA
BRACACCIA	MASSIMO	DIABETOLOGIA USL UMBRIA 2	VIA BRAMANTE 37	TERNI	05100	UMBRIA
NORGIO LINI	ROBERTO	UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE - SERVIZIO DIABETOLOGIA	VIA LUIGI ANGELINI, 10	CITTÀ DI CASTELLO	06012	UMBRIA
MARINO	CECILIA	UNITÀ OPERATIVA SEMPLICE - SERVIZIO DIABETOLOGIA	LOC. BRANCA	GUBBIO	06024	UMBRIA
LILLAZ	EMMA	SC MEDICINA INTERNA	V.GINEVRA 3	AOSTA	11100	VALLE D'AOSTA
NOGARA	ANDREA	SERVIZIO DI DIABETOLOGIA	VIA MADONNA MARINA 500	CHIOGGIA	30015	VENETO
VINCI	CARMELA	UODASL 10	-	S. DONÀ DI PIAVE	30027	VENETO
SAMBATARO	MARIA	OSPEDALE S. MARIA IN CA' FONCELLO UOC MALATTIE ENDOCRINE, DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE	PIAZZA OSPEDALE 1	TREVISO	31100	VENETO
MASIN	MICHELA	UOC DIABETOLOGIA AI COLLI ULSS 16 PADOVA	VIA DEI COLLI 4	PADOVA	35100	VENETO
BRUTTOCAO	ANDREA	-	VIA GIUSTINIANI 2	PADOVA	35100	VENETO
MARANGONI	ALBERTO	SS DI DIABETOLOGIA	VIA DEI LOTTI 40	BASSANO DEL GRAPPA	36061	VENETO
LOMBARDI	SIMONETTA	UOSD DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA	VIA CA' ROTTE	MONTECCHIO MAGGIORE	36075	VENETO
BRUN	ELISABETTA	ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA	VIALE RODOLFI 37	VICENZA	36100	VENETO
LAMONICA	MARIO	OSPEDALE		CASTELFRANCO VENETO	31033	VENETO
SENESI	ANTONELLA	U.O.TDIABETOLOGIA ULLS 4 ALTOVICENTINO	VIA DE LELLIS 1	SCHIO	36015	VENETO
SENESI	ANTONELLA	AMBULATORIO PIEDE DIABETICO ULLS 20 VR	VIA FRA CRISTOFORI	SAN BONIFACIO	37047	VENETO
LIVELLO INTENSITA' DI CURE: COMPLESSO						
DE FEO	M. EUGENIO	UOD DIABETOLOGIA AORN A. CARDARELLI	VIA A. CARDARELLI 9	NAPOLI	80131	CAMPANIA
ACQUATI	SILVIA	UO ENDOCRINOLOGIA	VIA FORLANINI, 34	FORLÌ	47121	EMILIA ROMAGNA
DALLA PAOLA	LUCA	GVM CARE&RESEARCH MARIA CECILIA HOSPITAL	VIA CORRIERA 1	COTIGNOLA	48010	EMILIA ROMAGNA
DA ROS	ROBERTO	AAS2 BASSA FRIULANA-ISONTINA	VIA GALVANI	MONFALCONE	34074	FRIULI VENEZIA GIULIA
TOSCANELLA	FABRIZIA	VILLA TIBERIA	VIA EMILIO PRAGA 26	ROMA	00100	LAZIO
UCCIOLI	LUIGI	PROGRAMA AZIENDALE "PIEDE DIABETICO" POLICLINICO TOR VERGATA	POLICLINICO DI TOR VERGATA VIALE OXFORD 81	ROMA	00133	LAZIO
DI CAMPLI	CRISTIANA	IDI-IRCCS	VIA MONTI DI CRETA 104	ROMA	00136	LAZIO
PASTORE	PIERGIORGIO	AMBULATORIO DI VULNOLOGIA (*)	VIALE DEL POLICLINICO 155	ROMA	00165	LAZIO
CAPUTO	SALVATORE	POLICLINICO A. GEMELLI	LARGO A. GEMELLI 8	ROMA	00168	LAZIO
PATRONE	MAURIZIO	SSD	CORSO SCASSI, 1	GENOVA	16129	LIGURIA
ORSI	EMANUELA	FONDAZIONE CÀ GRANDA OSPEDALE POLICLINICO IRCCS	VIA F SFORZA 35	MILANO	20060	LOMBARDIA
DE GIGLIO	ROBERTO	STRUTTURA SEMPLICE DIPARTIMENTALE	P.ZA MUSSI, 1	ABBIATEGRASSO	20081	LOMBARDIA

CARAVAGGI	CARLO	CENTRO INTERDIPARTIMENTALE PER LA CURA DEL PIEDE DIABETICO ISTITUTO CLINICO CITTA' STUDI	VIA JOMMELLI 17	MILANO	20100	LOMBARDIA
GALEUDA	PAOLO	IST. CLINICO HUMANITAS-GAVAZZENI - CENTRI DI ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA, TERAPIA DEL PIEDE DIABETICO	VIA GAVAZZENI, 21	BERGAMO	24125	LOMBARDIA
CLERICI	GIACOMO	CENTRO PER LO STUDIO E LA CURA DEL PIEDE DIABETICO	VIA PARCOVECCHIO 27	PAVIA	27100	LOMBARDIA
FORLINI	WILLIAM	CASA DI CURA VILLA IGEA	VIA MAGGINI 200	ANCONA	60100	MARCHE
ROMAGNOLI	FABIO	CENTRO PIEDE DIABETICO	VIA DELLA MONTAGNOLI 81	ANCONA	60123	MARCHE
MONGE	LUCA	SSCVD DIABETOLOGIA CENTRO PER LA CURA DEL PIEDE DIABETICO	ZURETTI 29	TORINO	10128	PIEMONTE
ZOPPIS	ELISABETTA	ASOU MAGGIORE DELLA CARITÀ	C.SO MAZZINI 18	NOVARA	28100	PIEMONTE
PROVENZANO	VINCENZO	PRESIDIO OSPEDALIERO	VIA CIRCONVALLAZIONE SNC	PARTINICO	90037	SICILIA
GIORDANO	CARLA	U.O.C. DI ENDOCRINOLOGIA E MM METABOLICHE, AOUP, UNIVERSITÀ	PIAZZA DELLE CLINICHE 2	PALERMO	90127	SICILIA
CATALDO	MARIA CONCETTA	POLIAMBULATORIO PA CENTRO	VIA TURRISI COLONNA 43	PALERMO	90141	SICILIA
CHIAVETTA	AGATINA	OSP. CANNIZZARO UOC DI DIABETOLOGIA AMBULATORIO DI PREVENZIONE DIAGNOSI E CURA DEL PIEDE DIABETICO	VIA MESSINA 829	CATANIA	95126	SICILIA
ANICHINI	ROBERTO	UO DIABETOLOGIA	OSPEDALE SAN JACOPO VIA CILIEGIOLE 97	PISTOIA	51100	TOSCANA
FONDELLI	CECILIA	UOC DIABETOL	POLICLINICO "LE SCOTTE"	SIENA	53100	TOSCANA
VERMIGLI	CRISTIANA	SC MISEM, CENTRO REGIONALE PRR LA DIAGNOSI E CURA DEL PIEDE DIABETICO	SANT'ANDREA DELLE FRATTE	PERUGIA	06122	UMBRIA
BIDOLI	GIUSEPPE	OSPEDALE S. CAMILLO	VIALE VITTORIO VENETO, 18	TREVISO	31100	VENETO
BROCCO	ENRICO	POLICLINICO	PIAZZA COLOMBO, 1	ABANO TERME	35031	VENETO
REITANO	RACHELE	CASA DI CURA VILLA BERICA	VIA CAPPAROZZO, 10	VICENZA	36100	VENETO
NICOLETTI	CRISTIAN	CDC PEDERZOLI	VIA MONTE BALDO 24	PESCHIERA DEL GARDA	37019	VENETO
STOICO	VINCENZO	AZINDA INTEGRATA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI VERONA	PIAZZALE STEFANI 1	VERONA	37100	VENETO

La tecnologia nella diagnosi del diabete mellito

Alessandra Dei Cas, Giulia Bellei, Maria Maddalena Micheli, Riccardo C. Bonadonna

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma e Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

La diagnosi di diabete mellito si basa su criteri clinici e laboratoristici ormai consolidati, centrati sulla misura, diretta o indiretta, dei livelli di glucosio nel torrente circolatorio. A loro volta, i livelli soglia per la diagnosi sono basati sull'associazione con il danno tissutale specifico (retinopatia diabetica) (1). Pertanto il diabete mellito, oggi, è una malattia il cui riconoscimento è centrato sul danno tissutale specifico, del quale i livelli glicemici diventano l'unico proxy pragmaticamente utilizzabile per porre diagnosi.

Tuttavia, con andamento ricorrente, si è sostenuto che le misure puntuali e/o integrate delle glicemie non catturino l'intera relazione fra disordine dell'omeostasi del glucosio e danno d'organo. Queste considerazioni promuovono e alimentano l'interesse nei confronti di tecniche, che permettano di esplorare ulteriori dimensioni dell'esposizione dei tessuti al glucosio e possano forse rivelare in futuro ulteriori parametri di esposizione tissutale al glucosio diagnostici per diabete mellito.

Peraltro, il diabete mellito non è un'entità unica, ma grandemente eterogenea, la cui classificazione richiede ulteriori sforzi diagnostici (2). Ad esempio, nel diabete di tipo 2, la stessa definizione e i dati più recenti sulla biologia della malattia propongono un nuovo ruolo, potenzialmente diagnostico in futuro, per le tecniche di misura di azione insulinica e di massa funzionale β -cellulare. Tale impostazione è in apparente controtendenza rispetto alla centralità attualmente attribuita al danno tissutale nel riconoscimento del diabete. D'altro canto, la disponibilità dell'insulina a scopi terapeutici ci ha fatto "dimenticare" che il diabete di tipo 1 è in sé una condizione letale per pura eziopatogenesi endocrino-metabolica. Inoltre, alcuni dati suggeriscono che il diabete di tipo 2 non è semplicemente un passo in più rispetto al dismetabolismo dell'iperglicemia sub-diabetica (o pre-diabete), ma è invece una forma di "riorganizzazione metabolica" completamente diversa rispetto all'iperglicemia sub-diabetica e alla normale omeostasi del glucosio (3).

Pertanto, questo capitolo rivedrà brevemente le tecnologie utilizzabili nella diagnosi di diabete, articolandone l'esposizione secondo lo schema logico appena delineato:

1. tecnologie per la diagnosi dell'iperglicemia diabetica;
2. tecnologie per la misura di nuovi parametri dell'esposizione dei tessuti corporei al glucosio;
3. tecnologie per la misura di azione insulinica e massa/funzione β -cellulare.

TECNOLOGIE PER LA DIAGNOSI DELL'IPERGLICEMIA DIABETICA

La diagnosi di diabete mellito si fonda sulla glicemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio (OGTT) (Tabella 1) e sulla emoglobina glicata (HbA_{1c}) (1). Diventa quindi cruciale che queste misure siano effettuate con metodiche solide e presso laboratori accreditati (4).

I metodi enzimatici (e.g. esochinasi e glucosio ossidasi) rappresentano l'approccio analitico raccomandato per il dosaggio della glicemia. Tali metodiche risultano ben standardizzate, con un'imprecisione analitica, espressa come coeffi-

ciente di variazione (CV) tra i laboratori, inferiore al 2.6% (4). Benché non sia stato raggiunto unanime consenso sugli obiettivi analitici per quanto riguarda il dosaggio della glicemia, le linee guida della National Academy of Clinical Biochemistry, al fine di minimizzare l'imprecisione intra-laboratorio e inter-laboratorio, raccomandano un CV <2.2% con un *bias* vicino allo 0%. Tuttavia, considerando la variabilità biologica intra e interindividuale della glicemia plasmatica a digiuno (CV 5-7%), viene attualmente accettato un CV analitico $\leq 2.9\%$, un *bias* $\leq 2.2\%$ ed un errore totale $\leq 6.9\%$ (4).

Nel 2009, un comitato di esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF), ha introdotto l'utilizzo dell'HbA_{1c} quale test per la diagnosi di diabete in assenza di condizioni interferenti con l'interpretazione o con il dosaggio (gravidanza, diabete tipo 1 in rapida evoluzione, malattia acuta, danno pancreatico, emoglobinopatie, anemia, malaria, splenectomia, uremia ed infezione da HIV) (5). L'HbA_{1c}, definita come emoglobina irreversibilmente glicata in una o entrambe le valine N-terminali delle catene β , riflette i livelli di glicemia plasmatica media nei 2-3 mesi precedenti e rappresenta, quindi, un parametro cardine nella valutazione del controllo glicometabolico a medio termine oltre che nella predizione del rischio di complicanze del paziente diabetico.

Sono attualmente in uso numerosi sistemi di misura dell'HbA_{1c}, che possono essere classificati in due gruppi principali: a. metodi che si basano sulla quantificazione della differenza di carica tra le componenti glicate e non glicate quali cromatografia a scambio ionico, cromatografia liquida ad elevata prestazione (HPLC), elettroforesi capillare e focalizzazione isoelettrica; b. metodi basati sulla quantificazione delle differenze strutturali tra le componenti glicate e non glicate, quali cromatografia ad elevata affinità, immunodosaggi e metodi enzimatici.

In passato, i valori di HbA_{1c} non risultavano confrontabili tra gli studi in quanto variavano considerevolmente a seconda del metodo utilizzato (variabilità intra-campione ~4-8.1%), sottolineando la necessità di una standardizzazione ad un riferimento comune. Il lungo processo verso questo obiettivo ha visto negli ultimi anni la posa di una importante pietra miliare da parte della Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) che ha elaborato un sistema metrologico di riferimento, basato sull'utilizzo di due metodi equivalenti (HPLC/spettrometria di massa, HPLC/elettroforesi capillare), in grado di misurare specificamente l'esapeptide N-terminale glicato della catena β dell'Hb in seguito al clivaggio proteolitico della molecola. Nel 2007 le principali società scientifiche (ADA, EASD, IDF) hanno emanato un documento di consenso, nel quale si raccomanda che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia effettuato con metodi calibrati al sistema di riferimento IFCC, che il risultato sia riportato in unità di misura IFCC (mmol/mol) e che i materiali di controllo utilizzati nelle Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ) siano commutabili e abbiano un valore di HbA_{1c} assegnato mediante il metodo di riferimento IFCC (6). In aggiunta, le indicazioni del Gruppo di Lavoro A1c Delegati (GLAD), raccomandano che il metodo utilizzato di routine di dosaggio dell'HbA_{1c} abbia un'imprecisione analitica intra-laboratorio < 2%, un'inaccuratezza, rispetto al metodo di riferimento non > 2,8% e un errore totale della misura di HbA_{1c} non $\neq \pm 0.5\%$ (in valore assoluto, pari ad un errore totale relativo di $\pm 6.7\%$). Attualmente, queste sono indicazioni stringenti alle quali è doveroso attenersi.

Proteine plasmatiche con emivita più breve rispetto a HbA_{1c}

La *fruttosamina* (1-amino-1-deossi fruttosio), chetoamina che deriva da una reazione di glicazione non enzimatica tra il glucosio e le proteine plasmatiche - principalmente l'albumina - fornisce una misura complessiva del grado di glicazione proteica. Può essere dosata nel plasma attraverso un metodo colorimetrico specifico, rapido e poco costoso, ma ad oggi scarsamente standardizzato.

Tabella 1 ♦ Criteri diagnostici per diabete mellito.

In assenza di sintomi di malattia riscontro in almeno 2 occasioni di:
- FPG ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) Glicemia 2 h dopo carico orale di glucosio ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) HbA _{1c} ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6.5\%$)
In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale) riscontro occasionale anche di un solo valore di glicemia ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)

FPG (fasting plasma glucose; glicemia a digiuno)

L'albumina glicata (*Glycated Albumin*, GA), formata anch'essa attraverso un processo di glicazione non enzimatica, esprime il rapporto tra la GA e l'albumina totale, risultando quindi un indicatore indipendente dai livelli plasmatici di albumina. Può essere determinata attraverso due principali metodiche: il dosaggio enzimatico e l'affinità cromatografica. La fruttosamina e la GA, a fronte di un tasso di glicazione simile a quello di HbA_{1c}, presentando una più breve emivita (14-21 e 17-20 giorni, rispettivamente), sono state proposte quali utili biomarcatori del controllo glicemico a più breve termine nel paziente diabetico (7). La determinazione di GA sembra essere preferibile a quella della HbA_{1c} in corso di diabete gestazionale ed in condizioni di ridotta emivita dei globuli rossi (e.g. pazienti dializzati o sottoposti a frequenti trasfusioni) in cui i valori di HbA_{1c} possono indurre ad una sottostima del controllo glicemico (7). Inoltre, in alcuni studi la GA sarebbe migliore indicatore di aterosclerosi rispetto all'HbA_{1c}. Tuttavia, questi dati necessitano di conferme in trials clinici ed il dosaggio della fruttosamina e della GA non risulta indicato in caso di accelerato turnover delle proteine plasmatiche che ne limiti il tempo d'esposizione al glucosio circolante. In ogni caso, nessuna delle due misure può essere usata per la diagnosi di diabete mellito.

TECNOLOGIE PER LA MISURA DI NUOVI PARAMETRI DELL'ESPOSIZIONE DEI TESSUTI CORPOREI AL GLUCOSIO

L'obiettivo primario del trattamento del diabete è prevenire e minimizzare le complicanze croniche di malattia. L'HbA_{1c} riveste un ruolo indiscusso quale indicatore *gold standard* del compenso glicometabolico in relazione al rischio di complicanze a lungo termine di malattia (in particolare microvascolari), quale obiettivo primario nell'algoritmo di trattamento del diabete e quale principale indicatore di efficacia per l'approvazione da parte della Food and Drug Administration e della European Medicines Agency di nuovi farmaci ipoglicemizzanti e di dispositivi medici per la gestione di malattia, ed, infine, quale criterio diagnostico di diabete.

Tuttavia, esistono alcune limitazioni nell'utilizzo della HbA_{1c}: 1) incapacità di descrivere le dinamiche glicemiche considerando che pazienti con lo stesso valore di HbA_{1c} possono presentare profili glicemici molto diversi tra loro; 2) incapacità di fornire informazioni riguardanti la glicemia post-prandiale, che secondo numerosi studi è un forte fattore predittivo di eventi cardiovascolari; 3) incapacità di diagnosticare le ipoglicemie; 4) ridotta accuratezza in alcune situazioni cliniche quali anemia, severa insufficienza renale ed epatica ed emoglobinopatie.

Da qui la ricerca di nuovi indicatori glicemici, da usare in aggiunta alla HbA_{1c}, per catturare in misura più completa l'entità della *noxa* dovuta all'esposizione tissutale al glucosio e per ottimizzare la gestione della malattia. Misurare in maniera più accurata la *noxa* glucosio-dipendente significa individuare nuovi parametri oltre a quelli classici, e questo è in certa misura inscindibile dalle tecniche usate per la loro misurazione. Ci concentreremo su due parametri, ipoglicemia e variabilità glicemica, e all'interno di esse discuteremo le principali tecnologie possibili

Ipoglicemia

Nell'ultimo decennio, l'ipoglicemia si è imposta non solo come la principale barriera alla ottimizzazione della terapia, specie insulinica, nel diabete mellito, ma anche, in particolare nel diabete di tipo 2, come un potente indicatore di rischio di gravi eventi clinici, inclusa la morte. Pertanto, è diventato sempre più pressante diagnosticare (e prevenire) le ipoglicemie, ed, in particolare, la sindrome da "hypoglycemia unawareness", che è stata di recente riclassificata come "hypoglycemia unawareness and autonomic failure" (HAAF). In questo compito, glicemia di laboratorio e HbA_{1c} sono di scarso aiuto.

L'automonitoraggio delle glicemie capillari (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) e le più moderne tecnologie di monitoraggio glicemico continuo consentono di cogliere ipoglicemie altrimenti non documentabili. Secondo gli Standard di Cura Italiani SID-AMD per il diabete, la misurazione strutturata della glicemia e la sua interpretazione offrono, inoltre, provati benefici nella gestione complessiva di malattia, migliorando il compenso glicometabolico e l'empowerment del paziente all'interno di uno specifico percorso educativo.

SMBG è attualmente la modalità più diffusa di monitoraggio glicemico nella pratica clinica. Esistono numerosi strumenti di misura della glicemia capillare in commercio, che sfruttano tecniche elettrochimiche o riflettometriche, e che devono essere scelti in considerazione delle caratteristiche dello strumento e individuali del paziente. La periodicità

delle misurazioni deve essere in funzione della terapia in atto e può essere adattata ad eventi intercorrenti ed intensificata in condizioni di scompenso glicemico e/o malattie concomitanti. SMBG risulta, quindi, uno strumento di grande utilità sia per il medico diabetologo per valutare l'adeguatezza della terapia in atto e il grado di aderenza alla stessa, sia per il paziente, al fine di intraprendere validi cambiamenti comportamentali ed opportune correzioni terapeutiche. Esso consente, inoltre, di verificare, specie, ma non solo, in pazienti con conservate capacità percettive, la presenza di ipoglicemie.

Il "Continuous Glucose Monitoring" (CGM) e il sistema "ibrido" di "Flash Glucose Monitoring" (FGM) misurano i livelli di glucosio interstiziale e da esso risalgono, mediante appropriati algoritmi, confermati nel CGM, ma non nel FGM, da calibrazioni giornaliere con glicemie capillari, alla glicemia. Presentano indubbi vantaggi rispetto al SBGM nella rilevazione delle ipoglicemie e, solo nei sistemi di CGM, sono dotati di sistemi di allarme per la ipoglicemia in atto e, anche, per la predizione di imminente ipoglicemia (8). Presentano, come tutte le tecnologie di misura indiretta della glicemia, alcuni problemi in termini di accuratezza e precisione, ma i progressi negli ultimi anni sono stati impressionanti: di fatto, oggi, abbiamo a disposizione strumenti di grande affidabilità per il monitoraggio ad alta frequenza del glucosio. Il loro ruolo nella diagnosi di ipoglicemie notturne e di sindrome HAAF è, oggi, insostituibile.

Esistono due principali applicazioni cliniche del CGM: il monitoraggio retrospettivo ("holter-like") e quello real-time (RT-CGM). Nel primo caso, l'impiego holter-like, attuabile anche mediante FGM, permettendo la registrazione delle misurazioni di glicemia in cieco per un periodo di alcuni giorni, riveste prettamente una funzione educativo/diagnostica. I dati acquisiti vengono, infatti, successivamente scaricati, elaborati, interpretati dal clinico ed utilizzati a scopo diagnostico, ad esempio in caso di pazienti in compenso non ottimale, di ricorrente iperglicemia al risveglio, di discrepanza tra i valori dell'HbA_{1c} e del SMBG, nel sospetto di "hypoglycemia unawareness", di gastroparesi diabetica, ma anche per documentare sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (es. ipoglicemie reattive).

Al contrario, nella modalità RT-CGM i valori glicemici ed il loro trend sono immediatamente visualizzabili dal paziente ed il sistema è dotato di funzioni di allarme per segnalare quando i livelli glicemici si discostano al di sotto o al di sopra di soglie glicemiche prestabilite. Questo tipo di funzione del CGM, consente al paziente, adeguatamente educato, di diventare parte attiva nella gestione della sua malattia, con azioni correttive estemporanee e adattamenti terapeutici. Non esistono ancora degli standard internazionali di valutazione della performance dei sistemi di CGM e le linee guida proposte in merito dal Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) non sono largamente seguite. Ciò rende particolarmente difficile confrontare i diversi sistemi in uso e i risultati dei diversi studi clinici, nei quali sono stati proposti vari criteri numerici di valutazione della performance di CGM, quali CG-EGA (*continuous glucose error grid analysis*), MARD (*mean absolute deviation*), PARD (*precision absolute relative deviation*). L'utilizzo combinato di MARD e PARD sembra consentire la migliore caratterizzazione della performance dei dispositivi di CGM (9).

Variabilità glicemica

Nello sforzo di cogliere dimensioni clinicamente rilevanti dell'esposizione dei tessuti al glucosio, la variabilità glicemica, non da ora, è al centro dell'interesse della ricerca clinica. A questo proposito, vanno distinte la variabilità glicemica ultramensile (bassa frequenza) dalla variabilità glicemica inframensile (alta frequenza), laddove il termine frequenza si riferisce alla durata dell'ipotetico ciclo di fluttuazione della glicemia. La bassa frequenza è quella di un ciclo di lungo periodo (>30 giorni), l'alta frequenza è quella di un ciclo di breve periodo (<30 giorni).

Variabilità glicemica a bassa frequenza. In questo caso, gli indicatori glicemici classici sono adeguati, in quanto è stato attraverso essi che tale variabilità è stata individuata. Il ruolo di questo tipo di variabilità, misurata come deviazione standard oppure coefficiente di variazione dei classici indicatori di controllo glicemico, è stato documentato nel diabete di tipo 2. Sia la variabilità della glicemia a digiuno, sia la variabilità della HbA_{1c} sono indicatori indipendenti di rischio di eventi clinici, inclusa la morte. Quantunque la misura di questa variabilità sia alla portata di qualsiasi diabetologo, di fatto non è entrata a far parte della borsa degli attrezzi dello specialista, forse perché mancano strumenti terapeutici che, agendo su questa fonte di variabilità, prevenano gli eventi clinici, o forse perché si ignorano i meccanismi biologici che mettono in connessione questa forma di variabilità glicemica con gli esiti.

Variabilità glicemica ad alta frequenza. Questa forma di variabilità si articola in due possibili forme: l'iperglicemia post-prandiale e la variabilità glicemica propriamente detta.

L'iperglicemia post-prandiale, specie nel diabete di tipo 2, è da molti, ma non da tutti, considerata un indicatore di rischio indipendente di eventi cardiovascolari. Di fatto è una dimensione di rischio che può essere misurata anche con il SMBG, come elegantemente dimostrato dal San Luigi Gonzaga Diabetes Study (10). Naturalmente, il CGM permette di avere misurazioni più ricche e dettagliate.

Un cenno a parte merita l'1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG). Trattasi di un polialcool di origine alimentare per il 90%, eliminato dall'organismo per escrezione renale, la cui concentrazione plasmatica tende a mantenersi costante nelle 24 ore nei soggetti sani. Il glucosio compete con esso nel processo di riassorbimento tubulare, ma in condizioni di normalità la quasi totalità di 1,5-AG filtrato viene riassorbita a livello tubulare. In condizioni di iperglicemia, vi è una maggiore perdita urinaria di 1,5-AG e parallelamente ad una rapida riduzione della sua concentrazione plasmatica. È stato perciò proposto il ruolo di 1,5-AG nei pazienti con diabete di tipo 2 quale indicatore a breve termine di episodi transitori di iperglicemia, soprattutto post-prandiale, indipendentemente dal compenso di malattia stabilito mediante HbA_{1c} (11). Studi recenti hanno inoltre dimostrato l'utilità di 1,5-AG nell'identificare l'effetto di alcuni farmaci ipoglicemizzanti sull'escursione glicemica post-prandiale. Tuttavia 1,5-AG non può essere utilizzato quale indice di controllo glicemico nei pazienti con funzionalità renale compromessa e non è in grado di dare informazioni sulla variabilità glicemica in senso stretto, né di identificare l'ipoglicemia. Alcuni studi suggeriscono che 1-5-AG possa essere un migliore indicatore di rischio di aterosclerosi rispetto all'HbA_{1c}.

La variabilità glicemica *stricto sensu* soffre ancora della mancata standardizzazione della sua misura. Sono stati proposti numerosi parametri, sui quali non vi è accordo generalizzato. Inoltre, questi sono di difficile misurazione nella pratica clinica, e alcuni di essi sono misurabili solo con il CGM.

Di seguito elenchiamo i principali:

1. Deviazione Standard (*standard deviation, SD*), ovvero l'indice di dispersione del dato intorno alla media glicemica; Hirsch suggerisce che la SD non debba essere $>mean/2$ e $>mean/3$ nel DM tipo 1 e nel DM tipo 2 rispettivamente;
2. MAGE (*mean amplitude of glucose excursion*), ovvero la media delle variazioni glicemiche giornaliere in eccesso rispetto alla SD misurata nelle 24 ore attraverso CGM. È emerso recentemente il limite di MAGE di essere una misura relativa ad una media e non alla valutazione del numero complessivo di oscillazioni glicemiche;
3. MODD (*mean of daily difference*), ovvero la media di variabilità glicemica da giorno a giorno;
4. CONGA (*continuous overall net glycaemic action*), ovvero la SD delle differenze registrate con CGM tra l'osservazione corrente della glicemia e l'osservazione nelle n ore precedenti di registrazione. Si tratta quindi di un indicatore della GV intragiornaliera, riferito ad un intervallo di tempo di registrazione scelto in base allo specifico quesito clinico (maggiore è il valore CONGA, più ampia è stata l'escursione della glicemia);
5. IQR (*interquartile range*), strettamente correlato alla SD e meno influenzato dalle variazioni di HbA_{1c};
6. AUC (*area under the curve*), cioè la percentuale di tempo trascorso dal paziente al di sopra o al di sotto del target glicemico prestabilito. Viene direttamente calcolato dal software del sensore *holter-like* per il CGM e visualizzato retrospettivamente al momento del download dei dati registrati, sotto forma di grafici di immediata interpretazione;
7. BGRI (*blood glucose risk index*), ADRR (*average daily risk range*) e GRADE (*glycaemic risk assessment diabetes equation*) sono score di rischio, che possono essere calcolati utilizzando i valori di glicemia registrati con SMBG e CGM. Sono stati sviluppati per dare indicazione della qualità del controllo glicemico e indicano il rischio di raggiungere valori estremamente alti o bassi di glicemia.

La pleora di indici di variabilità glicemica suggerisce che, al momento, non esiste ancora un indice che spicchi rispetto agli altri sulla base di considerazioni epidemiologiche, fisiopatologiche e cliniche e che molta ricerca è ancora necessaria in questa area. Il più comunemente usato è forse la deviazione standard, ma per il suo essere una sorta di primo e irrinunciabile livello nella quantificazione statistica della variabilità.

TECNOLOGIE PER LA MISURA DI AZIONE INSULINICA E MASSA/FUNZIONE β -CELLULARE

Attualmente, il diabete di tipo 1 è definito dalla distruzione β -cellulare, generalmente dovuta a una patogenesi autoimmune. Il diabete di tipo 2, invece, è definito dalla presenza di una disfunzione β -cellulare, quasi sempre accompagnata da riduzione della sensibilità insulinica, cioè da insulino-resistenza. Quello che si definisce disfunzione

β -cellulare è, dal punto di vista delle misure, una riduzione della massa funzionale β -cellulare. La massa funzionale β -cellulare, dal canto suo, è il prodotto del numero delle β -cellule (massa β -cellulare) moltiplicato per la funzione di ciascuna β -cellula.

Sia nel diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2 vi è un problema di massa β -cellulare, che nel primo caso, approssimandosi alla distruzione totale, rende ragione del dato di (quasi) assenza di funzione, nel secondo caso giustifica una parte, ma non il totale, del deficit di massa funzionale. Il difetto di massa funzionale β -cellulare raggiunge il punto di collasso del sistema di omeostasi del glucosio più o meno rapidamente in ragione dell'entità del deficit di azione insulinica.

La valutazione di queste alterazioni, che avvengono precocemente nella storia naturale della patologia diabetica, è tradizionalmente utile per identificare il difetto prevalente, meglio definire il rischio di progressione della patologia, e poter impostare una terapia personalizzata che abbia come target principale l'alterazione critica, ma è possibile che in futuro abbia uno sviluppo d'uso anche a scopi classificativi.

Esistono metodi diretti ed indiretti di determinazione della sensibilità/resistenza insulinica e della funzione β -cellulare (12).

I principali metodi per la misura della sensibilità/resistenza insulinica comprendono:

1. clamp euglicemico iperinsulinemico (*hyperinsulinemic-euglycemic clamp test*, HECT);
2. clamp iperglicemico (*hyperglycemic clamp*, HC);
3. test di tolleranza al glucosio endovenoso (*intravenous glucose tolerance test*, IVGTT), analizzato con un "minimal glucose model";
4. test di soppressione dell'insulina (*insulin suppression test*, IST).

Dato comune a questi quattro test è la via di ingresso non fisiologica (endovenosa) del glucosio e l'esclusione dell'asse incretino-intestinale. Per molti un limite di questi test è, pertanto, la loro artificiosità. Altri test (e.g. infusione endovenosa continua di glucosio, carico orale di glucosio, pasto misto...) possono, adottando determinati accorgimenti sperimentali, fornire una misura diretta della sensibilità insulinica, ma sono di uso meno frequente.

Il *clamp euglicemico iperinsulinemico* è considerato il *gold standard* per definire il grado di insulino-resistenza, tuttavia è di difficile utilizzo nella pratica clinica. Dal punto di vista sperimentale, è un metodo "open loop", in quanto viene interrotto il meccanismo di feedback negativo che lega concentrazione di glucosio e secrezione beta-cellulare. Tralasciando di entrare nei dettagli, il clamp misura in stato stazionario, a concentrazioni predeterminate di glucosio e di insulina, il bilancio algebrico netto di due effetti dell'insulina: 1) Inibizione della produzione endogena di glucosio; 2) Stimolazione della utilizzazione periferica del glucosio. L'uso combinato della tecnica di diluizione dei traccianti, mediante l'infusione di un tracciante del glucosio per via endovenosa, permette di separare i due effetti dell'insulina e di misurare il flusso di produzione endogena residua e il flusso di utilizzazione periferica del glucosio.

Il *clamp iperglicemico* nasce come metodo di misura della secrezione endogena di insulina in risposta a un'onda quadra di stimolo iperglicemico a concentrazione predeterminata, ottenuto mediante infusione endovenosa di glucosio a velocità variabile. Anche questo è un metodo "open loop". Anche il clamp iperglicemico misura in stato stazionario, a concentrazioni predeterminate di glucosio (ma non di insulina!), il bilancio algebrico netto di due effetti dell'insulina: 1) Inibizione della produzione endogena di glucosio; 2) Stimolazione della utilizzazione periferica del glucosio. Dato però che a eguale stimolo glicemico ogni soggetto risponde con la propria secrezione individuale di insulina, i livelli insulinemici sono grandemente variabili di soggetto in soggetto. Pertanto, la misura del bilancio netto degli effetti dell'insulina va normalizzata, in pratica divisa, per i livelli di insulina circolanti.

L'IVGTT genera, dopo iniezione impulsiva di una quantità standardizzata di glucosio per via endovenosa, due curve, una di glucosio, l'altra di insulina. I dati vengono analizzati tramite il *minimal model* del metabolismo glucidico, ideato da Bergman e Cobelli nel 1979, per ottenere la misura della sensibilità insulinica (S_I), anche in questo caso come bilancio netto fra inibizione della produzione endogena e stimolazione dell'utilizzazione periferica di glucosio (13). Si noti che si tratta di un test "closed loop", in cui cioè il feedback fra concentrazione di glucosio e secrezione di insulina non viene interrotto. Anche in questo caso, l'aggiunta di un tracciante del glucosio al bolo infuso per via endovenosa permette di scindere e stimare indipendentemente i due effetti dell'insulina su produzione e utilizzazione del glucosio.

Nel *test di soppressione dell'insulina* (IST, *insulin suppression test*) si ricorre alla somministrazione endovenosa di somatostatina o di un suo analogo (Octreotide) per bloccare la secrezione endogena di insulina e glucagone. Contemporaneamente,

insulina e glucosio esogeni vengono infusi a velocità costanti e predeterminate per 3 ore. Si tratta anche qui di un test “open loop”, in cui viene controllata e portata a livelli costanti la concentrazione di insulina, ma non quella del glucosio. In stato stazionario, la concentrazione di glucosio raggiunta, variabile da soggetto a soggetto, è una misura della insulino-resistenza.

La teoria predice che insulino-sensibilità e insulino-resistenza siano matematicamente l’una l’inverso dell’altra, che siano cioè legate da una relazione di tipo iperbolico. Tale predizione è stata effettivamente confermata dal dato empirico di confronto del risultato del clamp euglicemico iperinsulinemico e dell’IST eseguiti negli stessi individui.

Per definizione, le misure sono migliori rispetto agli indici surrogati, alle stime e ai proxies. D’altro canto i 4 test sommariamente descritti sono impegnativi in termini di risorse in senso lato. L’aspetto principale che ne limita l’impiego nei grandi studi epidemiologici o nella pratica clinica è che si tratta di test complessi, costosi, strettamente dipendenti dalle capacità tecniche dell’operatore.

Nella ricerca epidemiologica, e in quella fisiopatologica non particolarmente proiettata verso il futuro, vengono più comunemente utilizzati indici indiretti, surrogati statici, facili da calcolare sulla base dei valori di glicemia ed insulinemia, misurati a digiuno su un singolo campione ematico (HOMA-IR e QUICKI) o vari altri indici dinamici, che usano informazioni derivate da test come l’OGTT (Tabella 2), quali il Matsuda Index e l’*Oral Glucose Insulin Sensitivity* (OGIS). Un cenno alla relazione fra HOMA-IR e QUICKI è d’obbligo per sottolineare che un semplice sguardo alle loro formule mostra come in sostanza siano uno l’inverso dell’altro; pertanto l’informazione veicolata da questi due indici è identica.

Recentemente, è stato proposto il Quantose M, un indice statico a digiuno di insulino-sensibilità, che si basa sull’uso simultaneo di 3 molecole (alfa-idrossibutirrato, acido oleico, 1-linoleoilglicerofosfolina), identificate dagli studi di metabolomica come quelle più strettamente correlate all’insulino-sensibilità misurata mediante clamp euglicemico e dell’insulinemia basale (14). Quantose M è risultato superiore alla insulinemia da sola, al BMI, alla glicemia, all’indice HOMA-IR, al QUICKI e all’OGIS nell’individuare i soggetti affetti da insulino-resistenza.

Questi indici surrogati hanno l’indubbio vantaggio della semplicità e della praticabilità. Chi li usa non dovrebbe mai trascurare che tali indici “catturano” solo una parte della varianza della misura della insulino-sensibilità mediante clamp e che parte della varianza di questi indici non riflette l’insulino-sensibilità. Pertanto, come di consueto, particolare attenzione meritano il loro uso e l’interpretazione dei risultati da essi forniti.

Tabella 2 ♦ Alcuni indici surrogati di insulino-resistenza (modificata da Muniyappa et al. (12)).

Indice	Formula
HOMA-IR	$[FPG \text{ (mmol/L)} \times FINS \text{ (mU/L)}] / 22.5$
QUICKI	$1 / [\text{Log}FINS \text{ (mU/L)} + \text{Log}FPG \text{ (mg/dL)}]$
OGIS	Calcolatore automatico accessibile in: http://webmet.pd.cnr.it/ogis/
Matsuda Index	$10000 / [FPG \text{ (mg/dL)} \times FINS \text{ (mU/L)} \times (\text{media glicemia}_{\text{OGTT}} \times \text{media insulinemia}_{\text{OGTT}})]^{1/2}$

FPG (fasting plasma glucose), FINS (fasting insulin)

Tabella 3 ♦ Alcuni indici surrogati di funzione β -cellulare.

Indice	Formula
HOMA- β (%)	$20 \times FINS \text{ (mU/L)} / [FPG \text{ (mmol/L)} - 3.5]$
Corrected Insulin Release _{120'} (CIR _{120'})	$INS_{120'} / [GLUC_{120'} * (GLUC_{120'} - 3.89)]$
Insulinogenic Index _{0'-30'} (IG-Index)	$[INS_{30'} - INS_{0'}] / [GLU_{30'} - GLU_{0'}]$

Rispetto alle misure di sensibilità insulinica, la valutazione della *funzione β -cellulare* nell'uomo è ancora più variegata. Esiste un grande numero di test, sia statici sia dinamici. Questi ultimi sono ulteriormente distinguibili fra quelli in cui la somministrazione dello stimolo secretagogo utilizza la fisiologica via orale e quelli in cui la somministrazione è per via endovenosa.

La via endovenosa mira a stimolare il pancreas endocrino per sé, senza il reclutamento di una serie di archi di controllo neuro-ormonale, come avviene invece durante la somministrazione per via orale. D'altro canto, il confronto fra via endovenosa e via orale permette di misurare diversi fattori di amplificazione della risposta β -cellulare, primo fra tutti l'effetto incretinico.

Oltre al glucosio, secretagogo principe, possono essere usati altri stimoli, quali l'arginina per via endovenosa, ormoni (e.g. glucagone), farmaci (sulfaniluree, agonisti del recettore del GLP-1, ecc.). Inoltre, un'ulteriore fonte di eterogeneità è data dalla scelta del peptide da misurare per tracciare la risposta β -cellulare. La risposta più ovvia, l'insulina, in realtà non è la migliore, quando l'obiettivo è misurare la risposta secretoria della β -cellula pancreatica. Le ragioni dell'inadeguatezza dell'insulinemia nel riflettere la secrezione β -cellulare si riassumono nei seguenti punti: 1. Catabolismo non-lineare; 2. Estrazione epatica di primo passaggio imponente, non-lineare e variabile nello stesso individuo e fra individui diversi. Inoltre, la cinetica rapidissima richiede campionamenti molto fitti. Viceversa il C-peptide presenta una serie di caratteristiche che lo rendono atto allo scopo di essere usato per tracciare secrezione e funzione β -cellulare in assenza di rilevante insufficienza renale: 1) Catabolismo lineare; 2) Pressoché assente estrazione epatica; 3) Cinetica nota e calcolabile mediante equazioni di popolazione; 4) Catabolismo sufficientemente "lento" (riduzione del numero di campioni necessari) (15).

Dei molti test citeremo quelli che nell'ultimo quindicennio sono stati usati più frequentemente (16):

1. Clamp iperglicemico;
2. IVGTT;
3. OGTT;
4. MMTT (*Mixed-meal tolerance test*, test pasto misto).

Il *clamp iperglicemico* permette di misurare la risposta β -cellulare ad un'onda quadra di iperglicemia generata mediante un'apposita infusione di glucosio per via endovenosa. Permette pertanto di apprezzare direttamente la presenza della prima e seconda fase di secrezione insulinica. Inoltre, essendo una tecnica "open loop", rende uguale lo stimolo per tutti gli individui da valutare e così permette anche un uso basato sulle misure ormonali primarie. Quando venne introdotto, il parametro da misurare era l'insulinemia. Negli ultimi anni è spesso invalso l'uso di utilizzare il C-peptide, che, per le ragioni appena illustrate, permette di risalire alla secrezione insulinica.

L'IVGTT permette di quantificare la risposta β -cellulare a una iniezione impulsiva di glucosio per via endovenosa. Lo stimolo iperglicemico varia nel tempo, e da individuo a individuo. Pertanto, anche se frequentissimamente la variabilità dello stimolo esercitato sulla β -cellula viene considerata trascurabile, l'uso delle misure di concentrazione ormonale senza riguardo per la curva iperglicemica è in un approccio abbastanza approssimativo. Anche in questo caso, utilizzare il C-peptide permette di risalire alla secrezione insulinica (*vide infra*).

OGTT e MMTT sono stimoli alquanto diversi, ma condividono alcune caratteristiche: la via di somministrazione (orale), l'essere dei test "closed loop", avere curve glicemiche che sono varianti nel tempo e diverse da individuo a individuo. La loro interpretazione come test di funzione β -cellulare è ancora più ardua dell'IVGTT. Nel loro caso, l'uso sofisticato del C-peptide (*vide infra*) ha rappresentato un grande progresso.

Tutti e quattro i test possono essere analizzati attraverso le curve di C-peptide. Le tecniche di deconvoluzione permettono di risalire dalla concentrazione di C-peptide alla secrezione di insulina. Nel caso del clamp iperglicemico, che standardizza sperimentalmente lo stimolo, questo può essere considerato un approccio esaustivo. Negli altri tre casi no, in quanto la risposta di secrezione insulinica è generata da curve glicemiche diverse da individuo a individuo. Sono ormai molto diffusi modelli matematici che dall'analisi delle curve di glicemia e di C-peptide ricostruiscono la funzione β -cellulare. Non è questa la sede per i dettagli, ma è importante notare che una identica modellistica è in grado di descrivere la funzione β -cellulare in test molto diversi fra loro per curva glicemica e via di somministrazione e di quantificare gli stessi parametri di funzione β -cellulare in condizioni sperimentali molto diverse (17).

Questi test, analizzati attraverso le curve di glucosio e di C-peptide e con la modellistica matematica attualmente di-

sponibile, permettono di quantificare la massa funzionale β -cellulare in condizioni di stimolo somministrato per via endovenosa e per via orale. Come per le misure della insulino-sensibilità, anche questi test soffrono di una insuperabile difficoltà pratica alla loro applicazione clinica su larga scala. Anche nella valutazione della funzione β -cellulare di regola si è costretti a ripiegare su indici surrogati.

Fra questi è necessario citare almeno quattro test, due per la loro assoluta semplicità e gli altri due come esempi largamente applicati di secretagoghi diversi dal glucosio, e cioè il test al glucagone e il test all'arginina.

Il primo test è la semplice misura del C-peptide dopo digiuno notturno, per la quale esiste una soglia convenzionale di 0.2 nmol/l, caratteristica del diabete di tipo 1. Il ragionamento è che concentrazioni minori di 0.2 nmol/L possano essere sottese solo da processi di distruzione β -cellulare, che rimane la caratteristica specifica del diabete di tipo 1.

L'*Homeostasis Model Assessment* fornisce anche una stima della funzione β -cellulare, basata su insulinemia e glicemia dopo digiuno notturno, il cosiddetto HOMA- β . L'ambizione dell'HOMA- β è di fornire una misura semplice e accurata della massa funzionale β -cellulare, e quindi di essere di utilità in molteplici condizioni, incluse quelle in cui non vi sia riduzione della massa β -cellulare. Di fatto la sua relazione con le misure reali di funzione β -cellulare, pur esistente, è tenue e spesso non migliore della glicemia a digiuno, ma non si può disconoscere che la fattibilità, anche in campo epidemiologico, rappresenta un indubbio punto di forza dell'HOMA- β .

Il terzo metodo consiste nell'iniezione endovenosa di 1 mg di glucagone e, nel suo formato più semplice, nella misura del C-peptide a 6 min, con una soglia di concentrazione di C-peptide (0.6 nmol/L) al di sotto della quale si individua tradizionalmente l'area di insulino-dipendenza clinica, cioè di necessità di terapia insulinica. In altre parole, questa soglia individuerrebbe il livello critico al di sotto del quale la massa funzionale β -cellulare residua è così bassa da imporre il trattamento insulinico sostitutivo pressoché completo. Il glucagone viene adottato sulla base dell'assunto che la risposta β -cellulare all'ormone non sia influenzata dai difetti funzionali specifici della risposta β -cellulare al glucosio, e che, pertanto, i risultati del test riflettano da vicino la massa β -cellulare residua. Questo test è in uso, anche in clinica, da decenni, nonostante siano evidenti molti limiti, legati anche alla risposta glicemica al glucagone, che risulta essere variabilissima da individuo a individuo.

Per l'arginina, si dovrebbe parlare di plurimi test, in quanto l'arginina è stata usata da sola, ma anche in svariatissime combinazioni con il glucosio, e perfino in combinazione con glucosio e GLP-1. Nel suo formato più semplice, si pratica una infusione endovenosa rapida di arginina e si segue la risposta β -cellulare, generalmente attraverso l'insulina, qualche volta con il C-peptide. L'idea che sottende il test, in parallelo al test al glucagone, è che l'arginina riesca ad aggirare i difetti funzionali specifici della risposta al glucosio e permetta quindi di ottenere risposte più collegabili alla massa β -cellulare. Naturalmente, questa linea di ragionamento potrebbe essere inficiata dall'esistenza di difetti funzionali specifici della risposta all'arginina.

Altri due indici surrogati di funzione β -cellulare sono elencati in tabella 3.

In generale, gli indici surrogati di funzione β -cellulare presentano prestazioni inferiori rispetto agli indici surrogati di sensibilità/resistenza insulinica. Gli avvisi di cautela per questi sono applicabili a maggior ragione anche per quelli.

È stato fatto giustamente notare che l'adeguatezza della risposta funzionale β -cellulare *in vivo* può essere misurata solo se si tenga in conto la "domanda" che l'organismo pone alla β -cellula, identificando tale "domanda" nell'insulino-resistenza, cioè nell'inverso dell'insulino-sensibilità. Se la "risposta" è adeguata, il rapporto fra "risposta" e "domanda" deve rimanere costante. Tale ragionamento ha portato all'identificazione del "disposition index", che, ricordando che la sensibilità insulinica è l'inverso dell'insulino-resistenza, è calcolabile come il prodotto di secrezione insulinica (risposta acuta al glucosio endovenoso) per sensibilità insulinica. Tale definizione è basata operativamente sull'IVGTT che permette di quantificare entrambi i termini necessari per calcolare il "disposition index" e ha portato a un grande numero di lavori scientifici basati su di essa (656, secondo PubMed consultata al momento in cui si scrivono queste righe). Quando la secrezione insulinica non è più sufficiente a compensare l'insulino-resistenza, la relazione perde l'equilibrio e compare dapprima l'alterata tolleranza al glucosio (IGT) e, successivamente, il diabete mellito franco.

Non è questa la sede per approfondire i molteplici trabocchetti nascosti in una parametrizzazione apparentemente così evidente e irrefutabile; preme invece sottolineare il messaggio fondamentale che la massa funzionale β -cellulare deve sempre essere in qualche modo commisurata allo stato di insulino-sensibilità dell'organismo.

Il futuro di questi test di sensibilità insulinica e di massa funzionale β -cellulare è prevedibile, oltre che nella ricerca,

anche nel campo della classificazione delle diverse forme di diabete, specie all'interno di quella sindrome estremamente eterogenea che è il diabete di tipo 2.

Nel caos di alcuni test per la β -cellula è stata citata l'ambizione, spesso fallace, di essere in grado di raggiungere una qualche indicazione di quale sia la massa β -cellulare che sottintende le misure di massa funzionale β -cellulare. Questo ha delle importanti implicazioni diagnostiche sia per il diabete di tipo 1, definito dalla distruzione β -cellulare, sia per il diabete di tipo 2, in cui sono presenti difetti estremamente variabili di massa β -cellulare.

Sarebbero perciò molto utili metodi non invasivi in grado di quantificare la massa β -cellulare *in vivo*. Massa β -cellulare residua e la stima della sua perdita nel tempo costituirebbero un dato clinicamente rilevante, in quanto misure del processo effettivo finale che porta alla manifestazione dell'iperglicemia; e assumono quindi un ruolo rilevante per l'ottimizzazione della diagnosi e per la gestione terapeutica del diabete mellito. La possibilità di monitorare la funzione β -cellulare nel tempo, offre, infatti, il vantaggio di poter da una parte intraprendere un intervento farmacologico mirato al meccanismo dell'iperglicemia nel singolo paziente e dall'altra di poterne monitorare l'impatto sulla massa β -cellulare nel tempo (18).

L'altro aspetto estremamente interessante sarebbe poter monitorare, con tecniche apposite di immagine, la presenza e la progressione di *insulite in vivo* nell'uomo (19). Questo parametro ci metterebbe in condizione di distinguere le forme di diabete in cui la perdita di massa e funzione β -cellulare è sottesa da *insulite* da quelle in cui la perdita di massa e funzione è dovuta ad altri processi e *noxae*.

Lo sviluppo di metodi per entrambe, massa β -cellulare e infiammazione delle isole del Langerhans, viene al momento attivamente perseguito attraverso tecniche di immagine molto sofisticate, basate principalmente o sulla PET o sulla RMN. Il compito è formidabile, perché mira ad assumere informazioni specifiche a livello molecolare su un organo, il pancreas endocrino, di soli 2 g, disperso nel pancreas esocrino, che ammonta in media a circa 100 g. Nonostante questi formidabili ostacoli, sono state sviluppate diverse sonde molecolari che hanno mostrato incoraggianti risultati sia in PET sia in RMN.

Ad esempio, al momento attuale, [^{11}C]-5-OH-triptofano sembra essere molto promettente per l'imaging quantitativo delle isole del Langerhans mediante PET/CT. [^{111}In]-Exendin (e, forse anche meglio, [^{68}Ga]-exendin, con PET/CT) (20) sembra essere un possibile strumento per l'imaging quantitativo delle β -cellule pancreatiche mediante SPECT. Qualche possibile indicazione riguardo al rilievo dell'*insulite* emerge anche dall'uso combinato della scintigrafia con [^{99}Tc]-IL-2 e "contrast-enhanced" RMN.

È possibile cominciare a intravedere un futuro in cui queste tecniche possano diventare disponibili e contribuire alla diagnosi e all'ottimizzazione della terapia del diabete mellito.

CONCLUSIONI

Il viaggio in tre tappe che ci eravamo prefissi dimostra che solo per la diagnosi di diabete mellito le tecnologie disponibili hanno raggiunto un rado di maturità e di condivisione tali da rappresentare un punto di riferimento fermo, e presumibilmente indiscutibile ancora per diversi anni a venire.

In contrasto, il bisogno di catturare nuove dimensioni dell'esposizione dei tessuti al glucosio e di classificare meglio le diverse forme di diabete mellito ha generato un grande numero di proposte e di metodologie, la maggior parte delle quali, però, rimane ancora nell'ambito di applicazioni limitate alla ricerca, mentre altri ulteriori dati sono necessari per confermarne la possibile utilità clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-553.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S81-90.2.
3. Trombetta M, Boselli L, Cretti A, Cali A, Vettore M, Caruso B, Dorizzi R, Avogaro A, Muggeo M, Bonora E, et al. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the governance of the glucose-insulin system: an experimental metabolic control analysis study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(1): 23-30.

4. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM; National Academy of Clinical Biochemistry; Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical Chemistry. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(6): e61-99.
5. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334.
6. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2399-2400.
7. Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, Watada H, Hirose T, Kawamori R, Tanaka Y. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J* 2007; 54(1): 139-144.
8. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Weinzimer S, Wolpert H. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2047-2049.
9. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2237-2243.
10. Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Klotzer HM, Kirchsteiger H, Eikmeier H, del Re L. Performance evaluations of continuous glucose monitoring systems: precision absolute relative deviation is part of the assessment. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(4): 824-832.
11. Dworacka M, Winiarska H. The application of plasma 1,5-anhydro-D-glucitol for monitoring type 2 diabetic patients. *Dis Markers* 2005; 21(3): 127-132.
12. Muniyappa R, Lee S, Chen H, and Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(1): E15-26.
13. Cobelli C, Dalla Man C, Toffolo G, Basu R, Vella A, and Rizza R. The oral minimal model method. *Diabetes* 2014; 63(4): 1203-1213.
14. Cobb J, Gall W, Adam KP, Nakhle P, Button E, Hathorn J, Lawton K, Milburn M, Perichon R, Mitchell M, Natali A, Ferrannini E. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(1): 100-110.
15. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 1992; 41(3): 368-377.
16. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic beta-cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10(1): 2-42.
17. Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia* 2004; 47(5): 943-956.
18. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, 3rd, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the beta-Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 179-186.
19. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, Bonanno E, Galli F, Catalano C, Quintero AM, De Toma G, Manfrini S, Pozzilli P; Action LADA Group. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care* 2015; 38(4): 652-658.
20. Selvaraju RK, Bulenga TN, Espes D, Lubberink M, Sorensen J, Eriksson B, Estrada S, Velikyan I, Eriksson O. Dosimetry of [(68)Ga]Ga-DO3A-VS-Cys(40)-Exendin-4 in rodents, pigs, non-human primates and human - repeated scanning in human is possible. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 5(3): 259-69.

La tecnologia per la cura del diabete

Daniela Bruttomesso¹, Luigi Laviola²

Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova¹; Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”²

TECNOLOGIE E DIABETE: UN AIUTO PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA

L’abbinamento medicina-tecnologia rimanda in genere a scenari quasi da fantascienza, con prospettive di integrazione bionica uomo-macchina orientate a sostituire parti del corpo mancanti o a superare i limiti delle malattie. Nel mondo del diabete la tecnologia, più che puntare su ipotesi cibernetiche, risponde già nel presente a una delle esigenze più pressanti delle persone con diabete: libertà dai vincoli che la malattia impone.

Il primo vincolo a cui si pensa è certamente la somministrazione di insulina, fino a 4 o più iniezioni al giorno per chi necessita di terapia insulinica intensiva. La terapia con microinfusore (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII), rappresenta una realtà tecnologica ormai consolidata, che mima più fedelmente la secrezione insulinica fisiologica e permette aggiustamenti più precisi e accurati della dose rispetto alla terapia multi-iniettiva. La CSII impiega solo insulina solubile, ad azione rapida, il cui assorbimento sottocutaneo è molto più riproducibile di qualsiasi insulina ad azione ritardata. I potenziali benefici della CSII sono dunque: un miglior controllo dei livelli glicemici (come riflesso dal valore di emoglobina glicata, HbA_{1c}), una riduzione della variabilità glicemica, una minor frequenza di ipoglicemie severe, una riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero e un miglioramento della qualità della vita grazie soprattutto alla riduzione della paura per l’ipoglicemia e ad una maggiore flessibilità nello stile di vita (1). Inoltre, l’attuale generazione di “pompe intelligenti” è dotata di calcolatore di bolo (per ottimizzare la dose insulinica prandiale), della funzione di calcolo dell’“insulin on board” (per fornire dati sulla insulina che residua ancora attiva dal bolo precedente e minimizzare così il rischio di correzioni eccessive), si può connettere a glucometri, a software per la gestione dei dati e integrarsi con sistemi per il monitoraggio in continuo della glicemia.

Anche la misurazione della glicemia è un vincolo rilevante, perché dalla accuratezza della misurazione dipendono scelte che condizionano lo stile di vita e la terapia. L’approccio tradizionale prevede la misurazione della concentrazione di glucosio in una goccia di sangue capillare, operazione da eseguire anche più volte al giorno. I glucometri oggi disponibili sono sempre più affidabili; inoltre, i software integrati nello strumento o disponibili su applicazioni per pc o per dispositivi mobili rendono sempre più intuitiva la lettura dell’andamento glicemico e supportano la persona con diabete nell’adattamento della terapia alla vita, con il calcolo dei carboidrati e il suggerimento delle modifiche della dose di insulina ai pasti. Tuttavia, è evidente che la misurazione intermittente e la necessità della puntura del polpastrello rappresentano dei limiti rilevanti per la implementazione di un controllo sistematico dei valori glicemici. Anche in questo settore la tecnologia offre un significativo miglioramento della gestione della malattia, con i dispositivi per il monitoraggio in continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM), dotati di un sensore che viene applicato sulla cute del soggetto e che è in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale automaticamente centinaia di volte al giorno, per vari giorni. La disponibilità sostanzialmente continua dei dati glicemici consente da un lato la consapevolezza

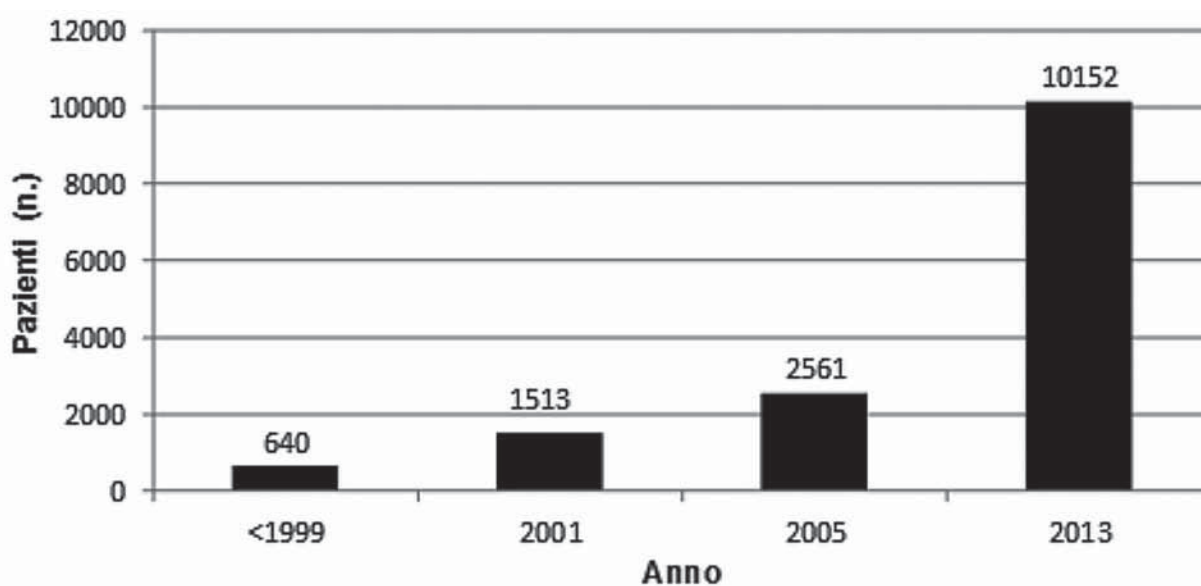
za delle oscillazioni del profilo glicemico, dall'altro l'adattamento della terapia alle mutevoli condizioni della vita (pasti, attività fisica, stress, ecc.), con effetti benefici di riduzione dell'HbA_{1c} e della frequenza di ipoglicemie, particolarmente nei soggetti che indossano il sensore pressoché continuamente. È possibile anche l'integrazione tra un sistema di infusione di insulina e un sensore (*sensor-augmented therapy, SAP*), grazie alla quale i dati del sensore vengono letti in real time sul display della pompa e gestiti dal paziente simultaneamente alla regolazione dell'infusione di insulina da parte della pompa. Anche in questo caso, esistono numerose evidenze di beneficio clinico, in termini di miglioramento del compenso glicemico e di riduzione delle ipoglicemie. In particolare, i microinfusori dotati della funzione "low glucose suspend" (LGS) o "predictive low glucose suspend" (PLGS) utilizzano le informazioni provenienti dal sensore per interrompere automaticamente l'infusione insulinica in caso di ipoglicemia o di predizione di ipoglicemia. Nel primo caso contribuiscono a limitare la durata dell'ipoglicemia e nel secondo a prevenirla, risultando pertanto particolarmente utili nelle persone con alto rischio di ipoglicemia asintomatica (2).

DIFFUSIONE DELLE TECNOLOGIE IN ITALIA

Prevalenza nazionale

La conoscenza dei vantaggi offerti dalle tecnologie per la cura del diabete e la disponibilità di dispositivi sempre più affidabili hanno determinato un progressivo aumento della diffusione della CSII nel mondo, anche se in modo variabile tra le diverse nazioni (3). Cosa succede in Italia? La pubblicazione di linee guida nazionali per l'utilizzo della CSII (4, 5), la diffusione di corsi di formazione da parte delle Società Scientifiche, la disponibilità sul mercato di microinfusori sempre più sofisticati e del sistema integrato microinfusore-sensore hanno certamente contribuito a diffondere la cultura delle tecnologie e hanno incrementato la propensione dei curanti e dei pazienti verso la CSII. Un'indagine multicentrica pubblicata nel 2005 (6) aveva già documentato un significativo incremento del numero di pazienti trattati mediante la CSII, passati da circa 1.500 nel 2001 a oltre 2.500 nel 2005 (Fig. 1). Negli anni più recenti, l'incremento è stato ancora più evidente: la survey recentemente pubblicata (7) ha censito oltre 10.000 pazienti in CSII su tutto il territorio nazionale. In particolare, alla fine di aprile 2013, sono stati raccolti dati relativi a 217 strutture diabetologiche (pari a circa l'80% dei centri che risultavano seguire pazienti in CSII), che hanno risposto ad un questionario strutturato: 51 (23,5%) seguivano pazienti pediatrici, 166 pazienti adulti. Il numero totale di pazienti, pediatrici e adulti, in terapia con CSII risultava essere di 10152. Rispetto all'indagine del 2005 il numero di pazienti in CSII è quindi aumentato del 396% in 8 anni (da 2.561

Figura 1 ♦ Pazienti in terapia con microinfusore per insulina in Italia.



a 10.152) (Fig. 1). L'incremento di ogni anno rispetto all'anno precedente è stato del 19% nel 2006, del 24% nel 2007-2008, del 5,5% nel 2009-2010. Solo nel 2011 vi è stato un calo del 16% rispetto al 2010, peraltro subito recuperato con una crescita del 26% nel 2012.

In Italia non esiste al momento un registro dei diabetici di tipo 1 ma se consideriamo i dati del Ministero della Salute (8) e di Diabete Italia (9), il numero di diabetici di tipo 1 in Italia può essere stimato tra i 250.000 e i 300.000. I 10152 pazienti in pompa potrebbero rappresentare quindi il 3,5-4% dei diabetici di tipo 1. Questa percentuale è notevolmente più bassa sia rispetto agli USA, dove il 40% circa dei pazienti con diabete di tipo 1 è in CSII, sia rispetto ad altre nazioni europee come Norvegia, Austria, Olanda e Svizzera, dove quasi il 20% dei pazienti con diabete di tipo 1 è in CSII (3). Il numero di pazienti in CSII risulta molto basso anche se consideriamo i motivi per cui si dovrebbe ricorrere a questo tipo di terapia. Come in altri stati europei, anche in Italia la CSII viene proposta a quei pazienti che, nonostante terapia multi iniettiva ottimizzata, non raggiungano il target glicemico desiderato o presentino frequenti episodi di ipoglicemia (4, 5). Secondo gli Annali AMD 2012 (10), più del 40% dei diabetici di tipo 1 presenta valori di emoglobina glicata >8%. I motivi per un così basso utilizzo della CSII sembrano essere il costo elevato, la mancanza di personale, il tempo necessario per la formazione del paziente. In effetti, anche se la CSII in Italia è totalmente a carico del servizio sanitario nazionale, le disposizioni prescrittive variano da regione a regione, sono spesso complesse e limitanti per problemi di budget e talora non tengono conto di alcuni presidi, in particolare dei sensori per il glucosio (11). Inoltre, come nel passato, persistono tuttora problemi legati alla scarsità di personale (in particolare di dietisti e di infermieri).

Distribuzione dei pazienti nelle diverse regioni d'Italia e nelle diverse strutture

Nonostante il netto incremento complessivo nella diffusione della CSII, la distribuzione dei pazienti in terapia con microinfusore tra le diverse regioni d'Italia continua ad essere disomogenea. Alcune regioni come Lombardia, Lazio, Sicilia, si distinguono per un numero significativamente più elevato di pazienti (più di 1000 pazienti complessivi ciascuna) rispetto alle altre regioni. La distribuzione dei pazienti risulta eterogenea anche esprimendo i dati come numero di pazienti in CSII per 100.000 abitanti (Fig. 2). Infatti, la prevalenza media nazionale di pazienti in CSII risulta pari a 16,9 pazienti in CSII ogni 100.000 abitanti. In Sicilia e nel Lazio ci sono più di 25 pazienti in CSII ogni 100.000 abitanti. In

Figura 2 ♦ Prevalenza dei pazienti in CSII nelle diverse Regioni (numero per 100.000 abitanti).

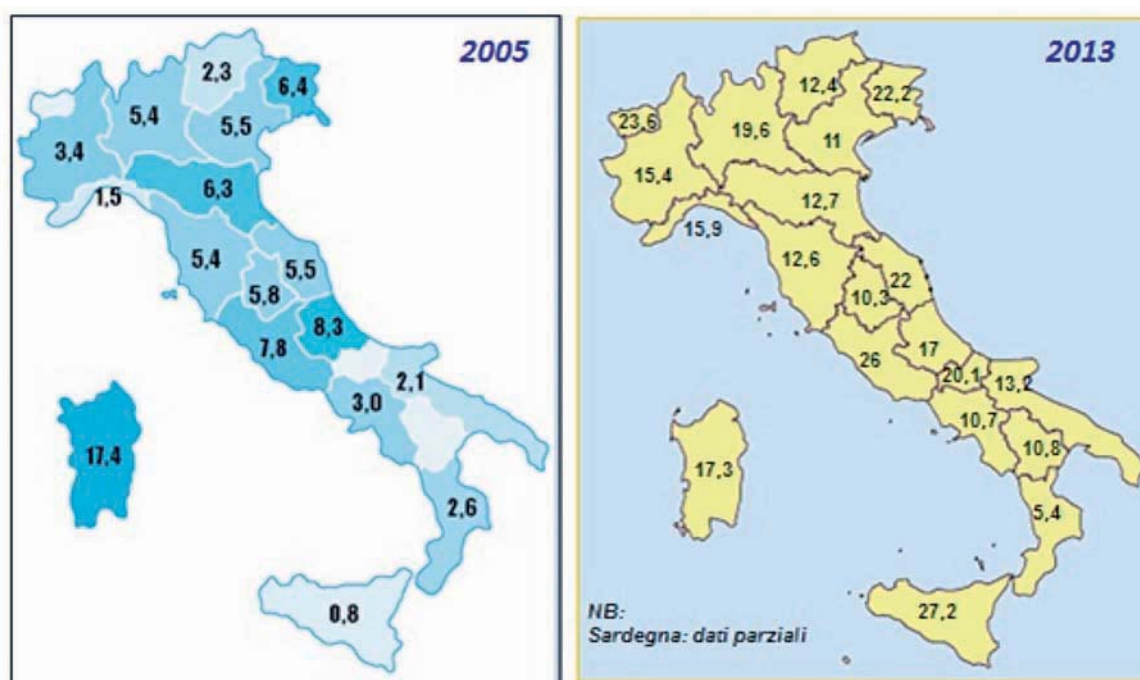
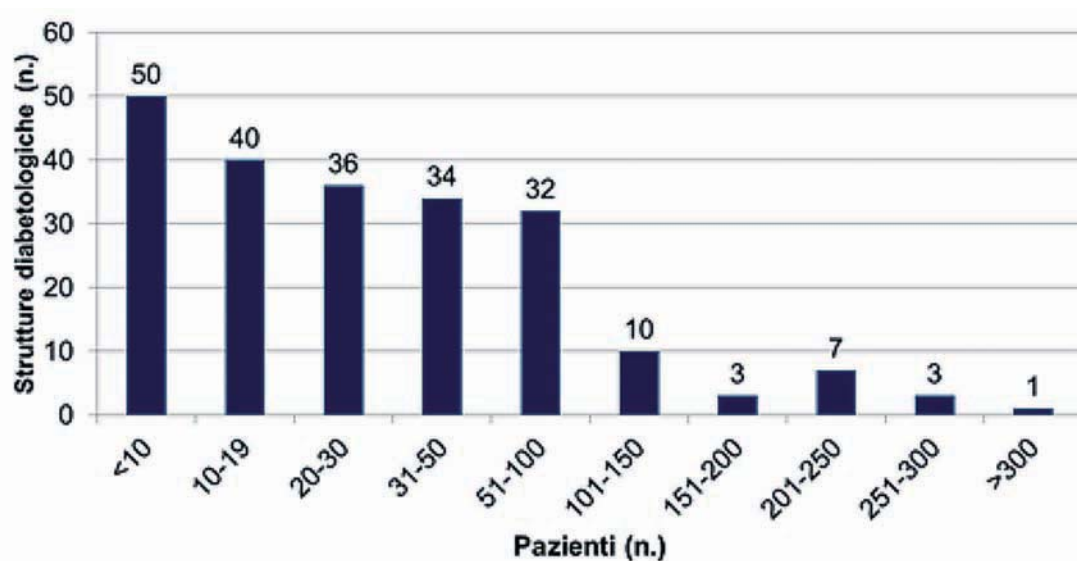


Figura 3 ♦ Ripartizione delle Strutture Diabetologiche in base al numero di pazienti in CSII.



Friuli-Venezia Giulia, Valle d'Aosta, Marche, Molise i pazienti ammontano a 20-25 per 100.000 abitanti; in Liguria, Piemonte, Lombardia, Abruzzo, Sardegna tra 15 e 20; in Veneto, Trentino-Alto Adige, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Puglia, Campania, Basilicata tra 10 e 15; in Calabria solo 5,4 per 100.000 abitanti (Fig. 2).

Anche il numero di pazienti seguiti dalle singole strutture è molto eterogeneo: il 23% delle strutture segue meno di 10 pazienti, mentre il 26% dei centri ha più di 50 pazienti e poco più del 10% dei centri segue più di 100 pazienti (Fig. 3). Peraltro, rispetto al 2005, è diminuito il numero delle strutture che seguono meno di 10 pazienti (nel 2005 erano il 44%) ed è aumentata la percentuale di centri con più di 50 pazienti (nel 2005 erano solo il 10%) (6, 7). Questo è un risultato positivo perché le strutture che seguono pochi pazienti potrebbero non acquisire una piena competenza nella terapia con CSII o non mantenere un adeguato aggiornamento.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Il 98,2% dei pazienti in terapia con CSII è affetto da diabete di tipo 1. Dei 10.152 pazienti, 8.264 (81,4%) hanno più di 18 anni, 1.888 (18,6%) meno di 18 anni. Tutti i pazienti giungono alla CSII dalla terapia insulinica multi-iniettiva. Mentre nel 2005 i pazienti in CSII rappresentavano circa il 5% di tutti i diabetici di tipo 1 seguiti nelle strutture che avevano aderito all'indagine, nell'indagine del 2013 essi rappresentano mediamente il 16% dei pazienti tipo 1 seguiti nelle stesse, con una significativa differenza tra le strutture pediatriche e quelle per adulti (utilizzo del microinfusore nel 27 e 15% rispettivamente dei pazienti con diabete di tipo 1 seguiti presso la struttura) (6, 7).

L'età media dei pazienti è di 34,8±16 anni e in particolare i pazienti seguiti nelle strutture per adulti hanno un'età media di 40,3±13 anni (range 5-87, mediana 40), mentre i pazienti seguiti nelle strutture pediatriche un'età media di 12,6 ± 4 anni (range 1-43, mediana 14).

Come nella precedente indagine, prevale il sesso femminile: il rapporto M/F era 42/58 tra gli adulti e 50/50 tra i pediatrici. La durata media del trattamento con CSII è pari a 5 ± 4 anni. In particolare, tra i pazienti adulti è di 5,2±4 anni (range 0-33, mediana 4), tra i pazienti seguiti in strutture pediatriche pari a 3,9±3,6 anni (range 0-17, mediana 3). La durata di malattia al momento del passaggio a CSII risulta in media di 11,2+9,5 anni ed è inferiore a 5 anni nel 33,1% dei pazienti (31,5% dei pazienti adulti e 39,7% dei pazienti pediatrici) e inferiore a 10 anni nel 54,2% dei pazienti (59% dei pazienti pediatrici e 52,2% dei pazienti adulti, rispettivamente).

Dal punto di vista clinico, valutato in un sottogruppo dei pazienti censiti (circa 7.000 pazienti sul totale di 10152), la

HbA1c media è risultata pari a 60.1 ± 10.7 mM/M, e il 6% circa dei pazienti ha avuto almeno un episodio di ipoglicemia grave nei 12 mesi precedenti (12). Valori più bassi di HbA1c sono associati alla fascia di età 6-13 anni, alla gravidanza nei 12 mesi precedenti, alla disponibilità di un team multidisciplinare dedicato nella struttura di riferimento (12).

I motivi per cui ai pazienti viene proposta la CSII risultano molteplici: uno scadente controllo metabolico, nonostante terapia insulinica intensiva multi-iniettiva, rappresenta la ragione principale per iniziare la CSII (90% dei casi sia negli adulti che nei pediatrici), seguita dal desiderio di ridurre la frequenza di ipoglicemia (46% nel 2005, 70% oggi). Altre motivazioni sono il desiderio di gravidanza e di miglioramento della qualità della vita (rispettivamente 44 e 43%). La necessità di correggere il fenomeno alba come motivo per passare a CSII è abbastanza limitata (17%), così come molto rare tra le indicazioni sono il desiderio di una maggiore flessibilità con gli orari o il basso fabbisogno insulinico. I motivi per passare a CSII sono risultati sovrapponibili nella popolazione pediatrica o adulta, ad eccezione del desiderio di migliorare la qualità di vita che era presente come motivazione nel 68% dei pazienti pediatrici e solo nel 36,5% degli adulti ($p < 0,05$) e ovviamente il desiderio di gravidanza. Pertanto, i due motivi principali per iniziare la CSII (scadente controllo glicemico o frequenti ipoglicemie nonostante terapia ottimizzata) rispecchiano le indicazioni previste dalle linee guida delle Società Diabetologiche delle diverse nazioni. Probabilmente una più corretta selezione dei pazienti, sulla base delle linee guida nazionali, è alla base del calo dei drop-out che dal 17,5% del 2005 si sono ridotti all'8,5% (6,7). Il 42% dei pazienti ha interrotto per problemi legati alla portabilità della pompa, il 38% per il mancato raggiungimento del target glicemico, il 21% per problemi legati al sito di iniezione, il 17% per fine gravidanza. Solo nel 3% l'interruzione della terapia è avvenuta per il persistere di episodi ipoglicemici. Nel 38% dei casi la causa di interruzione non è stata specificata. Nei pazienti pediatrici, rispetto agli adulti, i motivi di sospensione sono più frequentemente secondari a problematiche relative alla portabilità dello strumento (48,9 vs 33,3% rispettivamente, $p < 0,05$) o al sito di iniezione (29,7 vs 15,1% rispettivamente, $p < 0,05$), mentre il mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici è una motivazione più rara (23,4 vs 35,2%) (7).

DISPOSITIVI E FUNZIONI AVANZATE

Il 61% dei pazienti utilizza un microinfusore tradizionale, il 39% un microinfusore "integrato" (32%) o associato (7%) a dispositivo per il monitoraggio in continuo della glicemia (Sensor Augmented Pump, SAP). La significativa percentuale di pazienti che usano il sistema integrato probabilmente deriva dalla dimostrazione evidence-based di una maggiore efficacia della terapia con SAP rispetto al microinfusore tradizionale, anche se è stato dimostrato che un beneficio clinico rilevante può essere ottenuto solo quando il sensore viene utilizzato più del 70% del tempo (13,14). Questo probabilmente dipende sia dalla variabilità glicemica intra- e inter-giornaliera, tipica del diabete di tipo 1, sia dall'esperienza che il paziente deve acquisire per poter ottimizzare la sua risposta alla grande mole di dati provenienti dal sensore. Anche le linee guida cliniche enfatizzano la necessità di usare il sensore continuamente (15-17). In effetti, però, in Italia il 30% dei soggetti con sistema integrato non usa effettivamente il sensore. I pazienti che utilizzano il sensore lo fanno mediamente per 12 giorni al mese, indifferentemente di età adulta o pediatrica. Oltre la metà dei pazienti utilizza il sensore meno di 10 giorni al mese e solo il 21,9% (20,4% pediatrici, 22,9% adulti) lo utilizza più di 20 giorni/mese (7). I motivi di questo basso utilizzo risiedono verosimilmente nella mancanza di rimborso del costo del sensore da parte del Servizio Sanitario, almeno in alcune Regioni. Inoltre, essendo l'uso del monitoraggio in continuo una tecnologia recente, non è da escludere che alcuni curanti non la applichino ancora correttamente. Un uso limitato del sensore potrebbe anche essere voluto dal paziente stesso per vari motivi: irritazione cutanea, allarmi frequenti, che spesso risultano essere falsamente positivi, e/o il disagio di essere attaccati ad uno strumento, particolarmente se questo è in aggiunta alla pompa. Questi problemi sono prevalenti negli adolescenti (18). È importante sottolineare, però, che l'emoglobina glicata risulta significativamente più bassa nei pazienti che indossano il sensore per almeno 20 giorni al mese ($HbA1c = 57.3 \pm 9.8$ vs. 60.4 ± 10.6 in tutti gli altri pazienti), ma che è sufficiente l'uso del sensore per soli 10 giorni al mese per ottenere un valore di HbA1c inferiore (12) rispetto a chi non usa mai il sensore.

Le pompe attuali hanno diverse potenzialità: offrono più opzioni di bolo, sono dotate di calcolatore automatico del bolo, permettono di programmare una velocità basale temporanea. In Italia, oggi, indipendentemente che si tratti di pazienti pediatrici o adulti, il 68% dei pazienti utilizza le funzioni avanzate del microinfusore. In particolare, il 69,4% utilizza la basale temporanea (69,7% degli adulti, 67,5% dei pediatrici), il 74,5% le diverse opzioni di bolo (74,9% degli adulti, 72,6% dei

pediatrici), il 57,8% il calcolatore di bolo (57,8% degli adulti, 57,6% dei pediatrici). Peraltro, i pazienti in terapia con SAP utilizzano le funzioni avanzate con frequenza significativamente superiore rispetto ai pazienti con pompa tradizionale (7). Al contrario, circa il 30% dei pazienti non utilizza queste funzioni “avanzate”, nonostante sia stato dimostrato che sono tutte funzioni efficaci. In particolare le diverse opzioni di bolo permettono di gestire con maggiore facilità l’assunzione di pasti a diverso contenuto in macronutrienti (19-21). Anche il calcolatore di bolo è potenzialmente molto utile perché permette un calcolo preciso del bolo prandiale o di correzione sulla base di diversi parametri e in particolare dell’insulina ancora attiva dall’ultimo bolo effettuato. Facilitando il calcolo esso può contribuire a migliorare la qualità della vita e l’adesione al trattamento (22-24). Il profilo basale temporaneo viene solitamente utilizzato per gestire l’attività fisica/sportiva (25) e/o l’ipoglicemia. In particolare per l’ipoglicemia la funzione “riduzione della basale” diventa estremamente importante nel caso la pompa sia integrata ad un sensore per la lettura della glicemia. Probabilmente i pazienti in terapia con SAP utilizzano le funzioni avanzate in modo significativamente maggiore rispetto ai pazienti in CSII perché la visualizzazione continua del profilo glicemico permette loro di comprendere intuitivamente l’effetto dei diversi cibi o dell’attività fisica e, conseguentemente, di adattare meglio il tipo di bolo e di basale. In effetti, nell’analisi delle caratteristiche cliniche di un sottogruppo di pazienti, l’impiego delle funzioni avanzate risulta associato a valori di HbA_{1c} più bassi (12).

In più dell’80% delle strutture i pazienti eseguono 4-6 controlli glicemici/die, nel 12,5% più di 7 controlli/die, nel 6% solo 2-3 controlli/die. Inoltre, il 68,5% dei pazienti esegue il conteggio dei carboidrati. Ciò avviene in proporzione significativamente maggiore tra i pazienti in SAP rispetto a quelli in CSII tradizionale (79,9% vs 61,2% dei pazienti rispettivamente; $p=0,003$) (7).

CARATTERISTICHE DEI CENTRI

La maggior parte delle strutture (63%) inizia la terapia CSII in ambulatorio, ma un sostanziale numero di strutture (33%), inizia la CSII in regime di day hospital (32% delle strutture per adulti, 39% delle strutture pediatriche) o in regime di degenza (3% delle strutture per adulti, 16% delle strutture pediatriche).

L’organizzazione ottimale della gestione della terapia con CSII dovrebbe prevedere ambulatori e personale dedicato, un team multidisciplinare ed un numero minimo di persone in CSII seguite dalla struttura. Cosa succede in Italia? Solo una minoranza delle strutture censite hanno tutti questi requisiti. Nel 58% delle strutture per adulti, ma solo nel 28% delle strutture pediatriche, esiste un ambulatorio dedicato esclusivamente ai pazienti in CSII. L’81% delle strutture (78% adulti, 86% pediatriche), garantisce un’assistenza di 24 ore al giorno, tutti i giorni della settimana. Nel 97% dei casi è reperibile il diabetologo. Quanto alla opportunità di un team multidisciplinare, in rapporto all’indagine del 2005, tra le strutture per pazienti adulti si sono ridotte quelle in cui i pazienti vengono seguiti solo da un medico (da 22% a 5%), o da un medico + infermiere (da 21% a 12%), mentre sono aumentate le strutture dotate di medico e dietista (da 7% a 12%), medico, infermiere e dietista (da 36% a 40%), e quasi raddoppiate le strutture con un team costituito da medico, infermiere, dietista e psicologo (da 12% a 23%). Oltre la metà delle strutture pediatriche (53%) risulta dotata di un team costituito da medico, infermiere, dietista e psicologo (6, 7).

Il 23% delle strutture risulta avere meno di 5 anni di esperienza nell’impianto di microinfusori, il 35% tra 5-10 anni, il 42% più di 10 anni. Le strutture con scarsa esperienza nella CSII (<5 anni) rispetto a quelle con maggiore esperienza (>5 anni) hanno un numero significativamente minore di medici (1,8 vs 2,3; $p < 0,05$) e dietiste (0,7 vs 1, $p < 0,05$). Nelle varie strutture il personale che si occupa di pazienti con microinfusore ha ricevuto una formazione specifica da più fonti: attraverso corsi specifici (56%), grazie al supporto di colleghi esperti (82%), o di personale dedicato delle ditte fornitrici di microinfusore (76%) o lavorando direttamente sul campo (32%).

In tutte le strutture viene utilizzata una qualche forma di telemedicina per comunicare più frequentemente col paziente: la forma più utilizzata risulta l’e-mail (87,3%), cui segue il telefono (85,4%), gli SMS (40,2%), il fax (35,9%) o i social network (8,7%).

Anche se il 31% dei responsabili delle strutture coinvolte nell’indagine pensa che non ci siano ostacoli particolari nell’implementare l’uso della CSII, a patto che la selezione del paziente sia corretta, ben il 69% di essi ritiene che esistano motivi limitanti la diffusione della CSII: il costo elevato (57%), la mancanza di personale (40%), il tempo richiesto per la formazione del paziente all’inizio della terapia (27%) o durante il follow-up (17%). Solo il 7% pensa che la diffusione della CSII sia rallentata per mancanza di personale adeguatamente formato (7).

CONCLUSIONE

In conclusione, la diffusione della CSII è significativamente aumentata in Italia tra il 2005 e il 2013, avvicinandosi alla media di altri Paesi europei, pur se permangono differenze regionali. Sono aumentati, inoltre, sia il numero di strutture diabetologiche che seguono pazienti in CSII, sia il numero di strutture con un numero medio-alto di pazienti, a prova della acquisizione di una competenza sempre maggiore da parte della comunità diabetologica italiana. I costi della strumentazione, la necessità di un team multidisciplinare e di tempi adeguati per preparare e seguire i pazienti restano punti critici. Esiste ancora una quota sensibile di pazienti che non utilizza appieno le potenzialità delle nuove tecnologie, ma la riduzione dei drop-out e l'incremento progressivo dell'impiego della SAP rappresentano segnali di ulteriore incoraggiamento per il futuro.

D'altra parte, il progressivo incremento dei costi della sanità e la necessità di ottimizzare le risorse in ambito socio-sanitario rende particolarmente attuale il dibattito sulla diffusione e sulle modalità di erogazione e fruizione delle nuove tecnologie per la salute. La disponibilità di strumenti sempre più precisi e l'acquisizione di competenze specifiche multidisciplinari rappresentano gli elementi essenziali per una corretta selezione dei pazienti, per un'adeguata formazione e per la definizione di strategie terapeutiche costo-efficaci.

BIBLIOGRAFIA

- Cummins E, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-181.
- Choudhary P, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 2023-2025.
- Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther* 2010; suppl 1: S29-32.
- AMD-SID: Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. www.standarditaliani.it, 28/05/2014: 1-292.
- Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, Toni S, Scaramuzza A, Bonfanti R, Cherubini V, Franzese A, Frongia AP, Lafusco D, Sulli N, Tumini S, Curto O, Miassimelli M. Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology: Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed* 2008; 79: 57-64.
- Bruttomesso D, Costa S, Crazzolaro D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A, and Italian Study Group on Diffusion of CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 74: S130-S134.
- Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R; Italian Study Group on Diffusion of CSII. Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Feb; 17(2): 96-104.
- http://www.salute.gov.it/portale/salute/pl_5.jsp?lingua:italiano&id=168&area=Malattie_endocrine_e_metaboliche
- <http://www.giornatadeldiabete.it/il-diabete/conoscere-il-diabete/i-numeri-del-diabete/default.aspx>
- Gruppo Annali AMD: Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'Assistenza del diabete in Italia (2004-2011). *Annali AMD* 2012: 1-131.
- Bruno A, Lepore G. Prescrivibilità dei microinfusori e dei materiali di consumo, in Guida alla Legislazione Regionale sul Diabete in Italia, edito a cura di A. Bruno, M. Peruffo, Edizioni Minerva Medica, Torino 2012: pp. 83-86.
- Bruttomesso D, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R, Laviola L. Epidemiology of insulin pump therapy in Italy: the IMITAs studies... Abstracts from ATTD 2016, 9th International conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, 2016.
- Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes. The Real-Trend Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2245-2250.
- Battelino T, Conget I, Olsen B, Schultz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-3162.
- Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, Wolpert H; Endocrine Society. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2968-2979.

16. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovic L, Nardacci E, Orzeck EA, Roberts VL, Tamborlane WV; AACE Continuous Glucose Monitoring Task Force, Rothermel C. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on Continuous Glucose Monitoring. *Endocr Pract* 2010; 16: 730-745.
17. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T. Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 215-228.
18. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-320.
19. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 317-321.
20. Pankowska E, Szybowska A, Lipka M, Szpotańska M, Blazik M, Groele L, Golicka D. Three kind of mealtime insulin administration and metabolic control in diabetic children on insulin pumps. *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl. 1): S381.
21. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491-1495.
22. Tubili C, Morviducci L, Clementi A. Impact of a bolus calculator on glycaemic profile in type 1 diabetes patients with CSII. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl. 1): A109-110.
23. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of pediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetic Medicine* 2008; 25: 1036-1042.
24. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scaranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: e15-e16.
25. Perkins BA, Riddell MC. Type 1 Diabetes and Exercise: Using the Insulin Pump to Maximum Advantage. *Can J Diabetes* 2006; 30: 72-79.

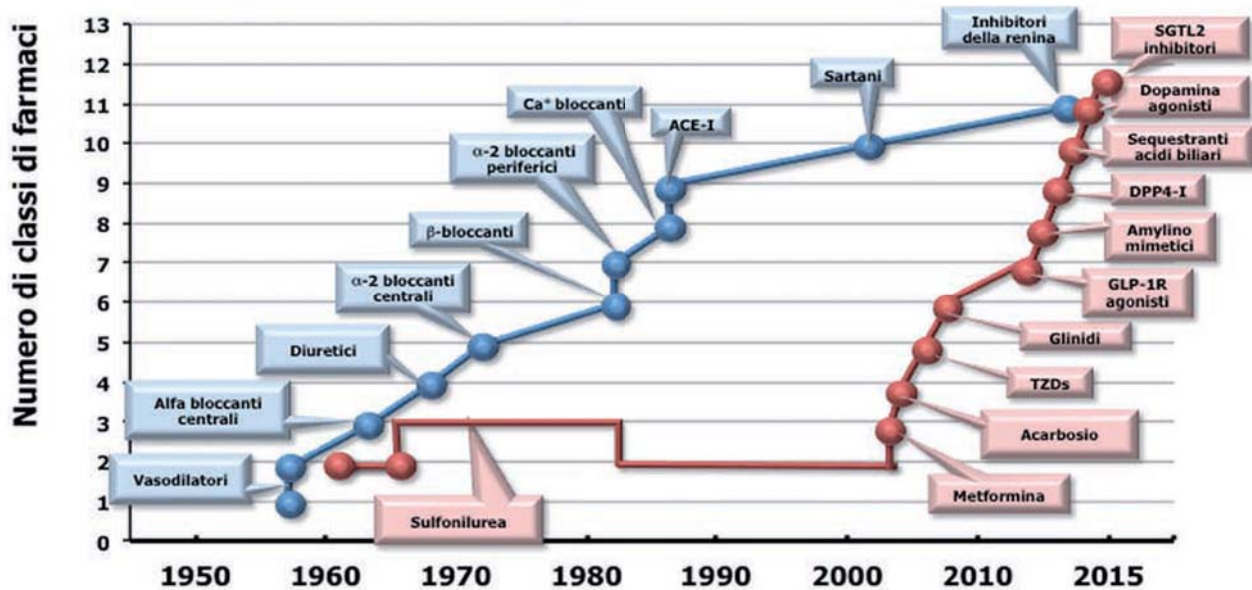
Terapia del diabete: successi in Italia e accesso all'innovazione

Giorgio Sesti¹, Francesco Purrello²

Medicina Interna, Università "Magna Graecia" di Catanzaro¹; Medicina Interna, Università di Catania²

Da circa 15 anni assistiamo a un boom di nuovi farmaci per la terapia del diabete (Figura 1). La terapia del diabete tipo 2 è in continua evoluzione e l'arsenale terapeutico si è arricchito di molteplici nuove terapie che da sole o in combinazione tra loro sono in grado di tenere testa alla progressione tipica della malattia. Tra i nuovi farmaci, quelli incentrati sul sistema degli ormoni intestinali hanno costituito un'importante novità per il loro favorevole profilo di efficacia e di sicurezza. Infatti, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), l'enzima responsabile della degradazione del GLP-1 endogeno prodotto dalle cellule intestinali, sono in grado di combinare la riduzione della glicemia con effetto neutro su peso corporeo e basso rischio d'ipoglicemia. Gli analoghi del GLP-1, che a differenza degli inibitori di DPP-4 sono somministrati per via iniettiva sottocutanea, sono in grado di migliorare il controllo glicemico e il profilo lipidico, di ridurre il peso corporeo e la pressione arteriosa senza rischio d'ipoglicemia. I risultati degli studi clinici volti a valutare la sicurezza

Figura 1 ♦ Classi di farmaci negli ultimi 50 anni: confronto tra anti-ipertensivi e ipoglicemizzanti.



za cardiovascolare degli inibitori di DPP-4 e degli analoghi del GLP-1 sono stati finora rassicuranti in quanto non è stato riscontrato alcun effetto negativo sul rischio cardiovascolare. Nuovi analoghi di GLP-1 con durata d'azione settimanale o maggiore sono in fase di sviluppo insieme a nuovi inibitori di DPP-4.

L'ultima classe di farmaci introdotti nella terapia del diabete tipo 2 è quella degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), molecole in grado di bloccare il riassorbimento renale del glucosio e quindi aumentare la sua eliminazione attraverso le urine, determinando un miglioramento del controllo glicemico. Se a prima vista potrebbe sembrare che questo approccio non riconosca un razionale fisiopatologico va invece ricordato come la riduzione della glicemia così ottenuta permette di ridurre la tossicità dovuta a elevati livelli di glucosio e gli effetti negativi che l'iperglicemia cronica esercita sulla secrezione e sull'azione dell'insulina. L'efficacia di questi farmaci nel controllo della glicemia unitamente alla riduzione del peso corporeo e all'effetto sulla pressione arteriosa, permette al clinico di avere un'ulteriore opportunità nella gestione del paziente con diabete tipo 2. Inoltre, i risultati del primo studio clinico volto a valutare la sicurezza cardiovascolare degli inibitori di SGLT2 ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e in particolare la mortalità e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei soggetti in trattamento con inibitori di SGLT2. I meccanismi che possano spiegare questo rilevante risultato sono attualmente speculativi e necessitano ulteriori studi fisiopatologici.

Infine, sono stati introdotti nell'arsenale terapeutico del diabete nuovi analoghi dell'insulina umana che sono caratterizzati da azione biologica identica a quella dell'ormone naturale ma con alcune proprietà che li rendono capaci di imitare la fisiologica secrezione insulinica. In particolare sono stati introdotti analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione in grado di mantenere una concentrazione plasmatica costante e stabile per più di 24 ore, garantire una riproducibilità di assorbimento e causare il minor numero possibile d'ipoglicemie. L'ipoglicemia è il più comune effetto collaterale della terapia insulinica e, oltre ad aumentare il rischio di eventi cardiovascolari, rappresenta un ostacolo al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale, limitando da una parte l'aderenza della persona con diabete allo schema terapeutico e dall'altra il potenziamento della terapia da parte del medico per raggiungere gli obiettivi terapeutici.

INNOVAZIONE TERAPEUTICA

Considerando l'importanza crescente assunta nel periodo più recente dalle biotecnologie, dalla genetica, e da processi di ricerca e sperimentazione che comportano investimenti a volte molto considerevoli, assume particolare importanza il tema dell'innovazione nella ricerca biomedica e quello della sua sostenibilità attuale e futura. Per rendere disponibile un nuovo farmaco sono necessari circa 15 anni di studi. Solo una sostanza ogni 5-10.000 supera con successo i molti test necessari per essere approvata come medicinale. Solo 2 farmaci su 10 consentono di ammortizzare i costi di ricerca e sviluppo, e gli investimenti diretti possono superare 1 miliardo di euro, arrivando a 2,6 se vi si aggiunge il costo del capitale investito nel progetto di ricerca. Seppure rallentata rispetto allo scorso decennio, l'evoluzione degli investimenti in ricerca e sviluppo nell'ambito farmaceutico nei prossimi 6 anni è tuttavia previsto in costante aumento.

I meccanismi di definizione e valorizzazione dell'innovazione terapeutica, specie per le malattie gravi e frequenti come il diabete, costituiscono un'area particolarmente critica e delicata, sia dal punto di vista delle implicazioni sociali, che di quelle cliniche e economiche. Ma chi e come oggi in Italia ragiona e decide sull'innovatività di un farmaco? E quali sono i meccanismi di attribuzione di innovatività più capaci di individuare i reali progressi clinici?

A partire dal 2004, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia. La disponibilità di un medicinale per un cittadino italiano implica il rilascio da parte dell'AIFA dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Ciò può avvenire attraverso due distinte modalità di registrazione: quella comunitaria e quella nazionale. La procedura comunitaria prevede l'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri UE (procedura centralizzata), o parte di essi (procedura di mutuo riconoscimento e decentrata). L'AIC tramite procedura centralizzata è obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, medicinali orfani, e per le nuove sostanze attive per il trattamento di alcune patologie, tra cui il diabete. L'attività dell'AIFA è articolata attraverso una serie di strutture, tra cui la "Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica" (CTS) che definisce il valore terapeutico dei medicinali e si pronuncia in merito alle sperimentazioni cliniche ed alle risultanze delle attività di farmacovigilanza. Inoltre fornisce parere vincolante sul ruolo del medicinale nel contesto terapeutico specifico, ovvero il "*place in therapy*",

esprime parere vincolante sul regime di fornitura, dando specifiche raccomandazioni circa le modalità di dispensazione. Spetta infine alla CTS definire i criteri per l'attribuzione del requisito d'innovatività ed esprimere parere vincolante in merito al grado d'innovatività di un farmaco.

Gli effetti pratici di tale qualifica includono che, sul versante del governo della spesa farmaceutica, i farmaci innovativi non sono soggetti a vincoli di *budget*, beneficiando complessivamente di un fondo di risorse incrementali a loro dedicate. In caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica nazionale, se la spesa dei farmaci innovativi supera il valore del fondo fissato ad inizio anno, questi medicinali non partecipano al ripiano che, viceversa, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione ai rispettivi fatturati dei medicinali non innovativi coperti da brevetto.

La definizione e la valutazione dell'innovatività di un farmaco costituiscono un processo articolato e dinamico. La complessità nella definizione dell'innovatività deriva dalla diversità delle potenziali scelte terapeutiche, dalla variabilità delle problematiche cliniche nei diversi ambiti di trattamento, dalla mutevole percezione della priorità o delle attese attribuite al nuovo farmaco in rapporto al contesto socio-sanitario in cui si inserisce. La dinamicità della valutazione dell'innovatività di un farmaco dipende invece dall'evoluzione continua delle conoscenze scientifiche e dai risultati del processo di consolidamento delle evidenze scientifiche inizialmente disponibili. Pertanto, un farmaco ritenuto all'origine innovativo, potrebbe poi durante il processo regolatorio dimostrare benefici differenti da quelli attesi, oppure potrebbe essere semplicemente superato dallo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche.

Nella riflessione sui farmaci innovativi appare infine necessario allargare lo sguardo sulle potenzialità che un farmaco con queste caratteristiche ha di generare margini di recupero di spesa sia sanitaria che socio-assistenziale. In modo particolare occorre guardare all'insieme del percorso terapeutico ed ai suoi sviluppi futuri, in termini di salute come in termini di costi prevedibili. In altre parole si tratta di assumere una visione d'insieme che tenga conto del fatto che il farmaco costituisce solo una parte del costo di una patologia, come illustrato in un capitolo precedente del volume. Solo considerando i costi e le necessità terapeutiche dell'intero percorso assistenziale si può arrivare ad una migliore definizione della innovatività e delle necessità di ricerca e di immissione in mercato di farmaci che risultino realmente innovativi e produttivi dal punto di vista sia economico che della salute collettiva.

PIANI TERAPEUTICI E REGISTRI D'USO

Di particolare rilevanza in tema di sostenibilità è il costo che il Servizio sanitario deve affrontare dal momento in cui un farmaco innovativo appare sulla scena, soprattutto se, come nel caso del diabete, la popolazione di pazienti colpiti dalla patologia è ampia, e la potenziale spesa economica notevole. Strettamente legato al costo dei farmaci è anche il "fattore tempo", per quanto riguarda il percorso di ricerca, valutazione e farmacovigilanza di un nuovo farmaco. La situazione italiana, dove i tempi di accesso per i nuovi prodotti sono stati tra 2008 e 2013 in media di complessivi 427 giorni, contro i 109 del Regno Unito, i 364 della Francia e gli 80 della Germania, non è certamente favorevole. Per quanto riguarda poi i Prontuari terapeutici ospedalieri regionali (Ptor), i tempi e le procedure dell'inserimento dei farmaci innovativi nei Ptor richiedono fino a 3 mesi. Fonti non ufficiali (clinici e malati) riferiscono in realtà di tempi molto più dilatati, soprattutto in alcune regioni. Inoltre i prodotti disponibili rispetto a quelli autorizzati dall'agenzia europea per i medicinali (EMA) (tra 2011 e 2013), secondo dati forniti dall'Istituto di Management Sanitario (IMS), erano il 34% in Italia, a fronte di una media europea del 52% e valori più alti in Germania e Regno Unito.

I Piani Terapeutici sono strumenti normativi con l'obiettivo di assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate e definire con precisione le condizioni cliniche per le quali i farmaci sono a carico del SSN, limitando, in maniera vincolante, la rimborsabilità di questi farmaci alle indicazioni registrate riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La compilazione del Piano Terapeutico da parte del medico proscrittore è obbligatoria quando disposta dall'AIFA nell'ambito dell'autorizzazione di un medicinale, per il quale sia verificata almeno una delle seguenti condizioni:

- è indicato nel trattamento di patologie severe, di gestione specialistica, generalmente ad elevato impatto economico;
- è un medicinale di recente immissione in commercio;
- è indicato per condizioni cliniche nell'ambito delle quali si profila come trattamento di "seconda linea";
- è un medicinale per il quale è necessario un attento monitoraggio del profilo beneficio/rischio.

I Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio rappresentano uno strumento avanzato di governo dell'appropriatezza prescrittiva sviluppato dall'Agenzia Italiana del Farmaco a partire dal 2005. Generalmente i medicinali sono inseriti nei Registri immediatamente dopo la loro autorizzazione all'immissione in commercio, oppure dopo l'autorizzazione di un'estensione delle indicazioni terapeutiche. Attraverso i Registri vengono monitorati anche i medicinali rimborsati dal SSN ai sensi della legge 648/96. Nel corso degli anni tale approccio è stato esteso a molteplici aree terapeutiche, laddove fosse ritenuta prioritaria dagli organismi decisionali dell'Agenzia una verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della coerenza tra la spesa farmaceutica attesa dal percorso di definizione del prezzo e della rimborsabilità e la spesa poi effettivamente osservata in seguito all'immissione in commercio del medicinale soggetto a monitoraggio. Tuttavia, nel tempo, l'impostazione dei Registri AIFA ha subito un'evoluzione in funzione delle diverse opzioni informatiche e della tipologia dei medicinali autorizzati. Attualmente i Registri AIFA sono una realtà consolidata e dal 2012 sono entrati ufficialmente a far parte del Sistema Informativo del Servizio Sanitario Nazionale (art. 15, comma 10, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito in legge, con modificazioni, nella Legge 7 agosto 2012, n. 135). I Registri di monitoraggio si aggiungono agli altri strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva, quali i Piani Terapeutici e le Note AIFA.

ACCESSO AI FARMACI INNOVATIVI

Il costo della patologia diabetica è in costante crescita, nell'ambito di una spesa sanitaria che da parecchi anni aumenta più velocemente del PIL, senza contare che con la recente crisi quest'ultimo è crollato ai livelli di un decennio fa. Si prevede che la spesa per i trattamenti del diabete salirà nel 2018 a 66 miliardi \$ nei mercati sviluppati. Continueranno a guidare tale crescita le nuove terapie, come analoghi del GLP-1, inibitori di DPP-4 e di SGLT2. Nei mercati emergenti, invece la spesa per i farmaci utili alla cura del diabete dovrebbe aumentare del 10-13% nei prossimi anni. Rispetto ad un simile scenario, assume particolare importanza il tema della innovazione nella ricerca biomedica e quello della sua sostenibilità attuale e futura, vista anche l'importanza crescente assunta nel periodo più recente dalle biotecnologie e da processi di ricerca e sperimentazione che comportano investimenti molto considerevoli.

Per valutare un intervento sanitario dal punto di vista della sostenibilità finanziaria è necessario considerare tutte le implicazioni economiche dirette o indirette che a tale intervento sono correlate, le quali finiscono per determinare l'entità reale del costo della terapia. Le analisi dei costi della terapia del diabete effettuate dai centri di valutazione economica delle aziende sanitarie, invece, si basano solitamente sui prezzi di rimborso a piè di lista dei farmaci, senza considerare né i costi di follow-up e di monitoraggio della glicemia, né le ricadute sulle complicanze a breve e a lungo termine, voci che comportano oneri economici rilevanti. Tali costi risultano spesso correlati al tipo di trattamento farmacologico instaurato.

A fronte dell'immissione di nuovi farmaci con possibili elevati il servizio sanitario nazionale, la valutazione del rapporto costi/efficacia sta assumendo un ruolo sempre più dirimente anche in Italia. L'approccio comune alle diverse esperienze nazionali è quello del cosiddetto *value for money*, che consiste nel rapportare l'incremento di costo di un trattamento innovativo al corrispondente beneficio clinico.

Attraverso le modalità del cosiddetto *payment by results*, le transazioni economiche tra produttori e servizio sanitario nazionale sono riconducibili a modalità di *payback*, ovvero di restituzione da parte delle industrie produttrici di parte dei loro ricavi in rapporto al numero di pazienti trattati che non abbiano risposto positivamente a un certo farmaco, ed anche in relazione allo sfondamento dei tetti prefissati. L'adozione di questi meccanismi regolatori se, da un lato, rappresenta un ulteriore elemento di complessità nella gestione dei rapporti tra le parti, dall'altro fornisce strumenti per il conseguimento di accordi possibili a fronte dell'attuale situazione congiunturale. Infatti, il servizio sanitario nazionale deve necessariamente trovare un punto di equilibrio tra vincoli di bilancio e misure di *spending review* imposte alle politiche pubbliche e pressioni di opinione pubblica, pazienti e produttori, affinché ogni innovazione sia resa quanto prima disponibile. Nell'ambito delle politiche nazionali volte al contenimento ed al controllo dei costi dei farmaci innovativi, in Italia un ruolo cruciale è svolto dai registri di monitoraggio dei farmaci promossi dall'AIFA, attraverso i quali vengono gestiti gli accordi di rimborso condizionato. Tali registri, recentemente innovati e migliorati attraverso la loro migrazione ad una avanzata piattaforma web, nascono in realtà principalmente allo scopo di verificare l'appropriatezza prescrittiva, dopo l'autorizzazione di un medicinale per una specifica indicazione terapeutica.

Allo scopo di ottenere informazioni puntuali sui flussi assistenziali e sulla spesa correlata con la cura del diabete, la Società Italiana di Diabetologia (SID) ha istituito una collaborazione con il CINECA che da molti anni è impegnato nella rilevazione, archiviazione ed analisi dei dati riguardanti le prescrizioni di farmaci, dispositivi, esami e trattamenti ambulatoriali e i ricoveri ospedalieri ordinari e di Day Hospital di molte ASL italiane. L'ultimo rapporto dell'osservatorio ARNO è stato pubblicato nel 2015. Da esso si evince che il costo complessivo della cura è circa il doppio nelle persone con diabete rispetto a quelle senza diabete (quasi 2.800 euro rispetto a poco più di 1.500 euro). La composizione della spesa per circa la metà è da riferire ai ricoveri, per il 17% alla specialistica, per il 21% ai farmaci diversi dagli antidiabetici, per il 7% ai farmaci ipoglicemizzanti e per il 4% ai dispositivi.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici in uso, l'osservatorio ARNO dimostra come la gran parte dei pazienti è trattata con farmaci ipoglicemizzanti diversi dall'insulina, spesso usati in associazione fissa o in combinazioni estemporanee. Una significativa percentuale di pazienti (circa il 27%) è trattata con insulina da sola o in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. Da notare che gli analoghi dell'insulina rendono conto di quasi il 50% della spesa per tutti i trattamenti per il diabete e i nuovi farmaci ipoglicemizzanti (incretine), da soli o in associazione, per circa il 20%. Sia la prevalenza dei diabetici trattati con farmaci che la spesa media per il trattamento farmacologico sono più che raddoppiati nel periodo fra il 1997 e il 2014, a seguito alla commercializzazione di farmaci innovativi più costosi. In accordo con le linee guida correnti, la metformina, da sola o in associazione con altri farmaci, è il farmaco più usato per il trattamento del diabete (oltre l'80% dei soggetti). Le sulfoniluree sono usate, da sole o in associazione con altri farmaci nel 30% dei casi e la repaglinide, del tutto assimilabile alle sulfoniluree per meccanismo d'azione, nel 10% dei casi. I glitazoni sono usati in poco meno del 5% dei casi, l'acarbiosio in circa il 3% e le terapie incretiniche in circa il 12% dei soggetti (inibitori DPP-4 nel 10,3% dei casi e agonisti recettore GLP-1 nell'1,7% dei casi), escluso le associazioni con metformina. L'andamento temporale delle prescrizioni di farmaci mostra numeri assoluti e percentuali in chiaro aumento solo per metformina e per gli analoghi dell'insulina. In calo le sulfoniluree, sia in preparati singoli che di associazione fissa, a fronte di un incremento di repaglinide e di un aumento molto limitato di pioglitazone e incretine. Questo comporta, nel complesso, un aumento della spesa media del trattamento con farmaci antidiabetici.

Figura 2 ♦ Numero di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento (numeratore), sul totale dei pazienti in trattamento antidiabetico (denominatore).

	2014 N = 807.185		2013 N = 780.577		2012 N = 761.936	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	62,2	-0,4	62,5	1,1	61,8	/
Area geografica						
Nord	65,6	0,4	65,4	2,1	64,0	/
Centro	59,2	-4,6	62,1	0,4	61,8	/
Sud	56,9	1,1	56,3	-0,4	56,5	/
Genere						
Maschio	63,7	-0,1	63,8	1,1	63,1	/
Femmina	60,5	-0,8	61,0	1,1	60,4	/
Classi di età						
≤45	44,7	1,5	44,0	5,4	41,7	/
46-65	64,1	-0,1	64,1	1,7	63,1	/
66-75	66,1	-0,3	66,3	1,2	65,6	/
>75	58,2	-0,9	58,8	-0,2	58,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	29,8	5,1	28,3	4,2	27,2	/
Già in trattamento	67,7	-1,0	68,4	0,1	68,4	/
Comorbidità						
Senza progresso evento CV	62,3	-0,4	62,6	1,2	61,9	/
Con progresso evento CV	58,9	-0,6	59,3	-0,7	59,7	/
TOTALE senza occasionali*	67,0	-0,4	67,3	0,4	67,0	

Figura 3 ♦ Numero di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori⁵ non in trattamento con DPP-IV inibitori (numeratore⁶), sul totale dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori (denominatore).

	2014 N = 1.074		2013 N = 911		2012 N = 808	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
TOTALE	60,4	-5,9	64,2	-8,3	70,0	/
Genere						
Maschio	60,9	-0,8	61,4	-10,5	68,6	/
Femmina	60,0	-10,6	67,1	-6,3	71,6	/
Classi di età						
≤45	70,0	-15,6	82,9	-4,8	87,1	/
46-65	58,1	3,5	56,1	-8,3	61,3	/
66-75	56,3	-10,2	62,7	-11,9	71,2	/
>75	66,2	-7,5	71,6	-6,7	76,7	/
Terapia di provenienza						
Metformina in monoterapia	92,9	10,4	84,1	-3,2	86,9	/
Metformina e sulfonamidi	86,9	3,6	83,8	3,1	81,3	/
Metformina e tiazolidinedioni	83,9	1,5	82,6	55,5	53,1	/
Metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni	80,0	29,0	62,0	46,8	42,2	/
Sulfonamidi in monoterapia	95,8	18,7	80,8	-6,3	86,2	/
Altra terapia di combinazione	19,3	16,7	16,5	-42,9	29,0	/
Assenza di terapia ipoglicemizzante	97,2	1,4	95,8	-0,2	96,0	/
Esclusi i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori⁶	90,1	7,5	83,8	2,0	82,1	/

Secondo il Rapporto OsMed 2014, il numero di pazienti con diabete di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con i farmaci ipoglicemizzanti nell'anno di riferimento 2014 è risultato pari a 807.185. La percentuale di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento è risultata del 62,2%, in leggero calo rispetto l'anno precedente (-0,4% nel 2014 rispetto al 2013) (Figura 2). La percentuale di pazienti aderenti è risultata inferiore al Sud (56,9%) rispetto al Nord (65,6%) ed al Centro (59,2%) e superiore nel genere maschile rispetto a quello femminile (63,7% e 60,5% rispettivamente). L'aderenza è risultata superiore nei pazienti già in trattamento (67,7% rispetto al 29,8% dei pazienti nuovi al trattamento) e nei pazienti senza pregresso evento CV rispetto ai pazienti con pregresso evento CV (62,3% e 58,9% rispettivamente). In riferimento ai nuovi farmaci per la cura del diabete, il Rapporto OsMed 2014 prende in considerazione solamente gli inibitori di DPP-4. La percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-4 inibitori non in trattamento con DPP-4 inibitori è risultata del 60,4%, in calo rispetto l'anno precedente (-5,9% nel 2014 rispetto al 2013) (Figura 3). La percentuale è risultata superiore nei pazienti con età più giovane e con età più avanzata (70,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 58,1% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 56,3% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 66,2% nella fascia superiore a 75 anni). Questi dati confermano che oltre il 60% dei pazienti che potrebbero usufruire di trattamenti innovativi con inibitori di DPP-4 non sono curati con questi farmaci. Nel complesso i dati dell'Osservatori ARNO e quelli del Rapporto OsMed 2014 confermano un basso utilizzo di farmaci innovativi la cui cause potrebbero ascrivere a una scarsa applicazione sul territorio nazionale della gestione integrata del diabete come suggerito dal Piano sulla malattia diabetica del Ministero della Salute con un consistente numero di persone con diabete seguite unicamente dal medico di medicina generale, dall'ostacolo della compilazione dei piani terapeutici o da restrizioni nell'accesso ai farmaci innovativi frutto di norme regionali.

Il problema delle ipoglicemie

Carmine G. Fanelli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Anna Marinelli Andreoli, Geremia B. Bolli

Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia

IL PROBLEMA DELLE IPOGLICEMIE

L'ipoglicemia è la complicanza più comune e di gran lunga più temibile di ogni trattamento anti-iperglicemizzante, in particolare, della terapia con insulina e sulfoniluree. È virtualmente assente con altri trattamenti (insulino-sensibilizzanti, incretine, gliflozine). L'ipoglicemia è responsabile di una rilevante compromissione delle attività intellettuali e fisiche del paziente e, se prolungata e/o grave, può determinare una neuroglicopenia così marcata da risultare in convulsioni, coma, danno neurologico permanente, e perfino la morte. Anche nei casi di ipoglicemia più lieve (trattati e risolti dallo stesso paziente), la disfunzione cognitiva si protrae per alcune decine di minuti oltre la riconquista della normoglicemia e, se il paziente dovesse guidare l'automobile o operare macchinari, dovrebbe allora astenersi dal farlo per almeno due-tre ore dopo un'ipoglicemia. L'ipoglicemia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari (1, 2), di demenza (3), di andare incontro a fratture (4) e della mortalità generale (5). Inoltre, riduce la qualità di vita (6, 7), genera paura nei confronti della terapia anti-iperglicemizzante (8) e pertanto è concausa di mancato raggiungimento di buon controllo metabolico. Direttamente ed indirettamente, aumenta i costi della spesa del diabete (9). La prevenzione del rischio di ipoglicemia è quindi uno degli obiettivi principali che i pazienti e i diabetologi devono perseguire continuamente nel corso della terapia, soprattutto se intensiva. Ne consegue pertanto che oggi la definizione di buon controllo glicemico o controllo glicemico ottimizzato, non significa solo il raggiungimento e il mantenimento della glicemia quasi-normale con glicata <7.0%, ma anche la riduzione al minimo del rischio di ipoglicemia. In altre parole, non ha senso parlare di livello di emoglobina glicata raggiunta con una determinata terapia se al contempo non si specifica quali e quante ipoglicemie quella terapia comporta nel singolo paziente.

EPIDEMIOLOGIA DELL'IPOGLICEMIA IN ITALIA

In generale, la frequenza dell'ipoglicemia è sostanzialmente più bassa nel diabete di tipo 2 che di tipo 1 (10). Nella letteratura internazionale gli eventi di ipoglicemia grave nel diabete di tipo 2 variano da 3 a 73 episodi per 100 pazienti-anno, mentre nel diabete di tipo 1 variano dal 62 a 320 episodi per 100 pazienti-anno (10). Si riconoscono un certo numero di variabili correlate con gli episodi di ipoglicemia. In generale, il rischio di ipoglicemia aumenta con l'avanzare dell'età, indipendentemente dal grado di controllo glicemico. Uno studio prospettico osservazionale su 3.810 pazienti con diabete di tipo 2 in terapia con farmaci orali e con livelli di emoglobina glicata simile (7,3%-7,6%) ha mostrato che la percentuale dei pazienti con ipoglicemia, di varia gravità, era direttamente proporzionale all'età dei pazienti (9% di quelli di età <60 anni, 10,1% di quelli di età compresa tra 60 a 69 anni e 12,8% di quelli di età ≥70 anni) (11). Risultati simili sono stati documentati anche per il diabete di tipo 1 (12). Il rischio di ipoglicemia grave aumenta con l'intensificazione del controllo glicemico sia nel diabete di tipo 1 (13) che di tipo 2 (14-16), nei pazienti con lunga durata di malattia e con l'uso di insulina e sulfoniluree.

Alcuni studi epidemiologici recenti condotti in Italia hanno reso possibile comprendere meglio la dimensione del problema ipoglicemia nel nostro Paese.

Lo studio Hypo-1 (HYpoglicemia Prevalence Observational Study), promosso dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), basato su un disegno osservazionale retrospettivo, ha avuto come obiettivo quello di quantificare l'incidenza di ipoglicemia grave, di ipoglicemia sintomatica e di identificarne i fattori di rischio in un'ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 1 di tipo 2 (17, 18). Complessivamente lo studio di Giorda e coll. ha analizzato i dati di 2.229 soggetti, di cui 206 con diabete di tipo 1 (età media $42,4 \pm 14,0$ anni; 43,7% maschi, durata di malattia 19 ± 12 anni; HbA_{1c} $7,8 \pm 1,2$). Il 23,3% era trattato con microinfusore, il 60,7% con schemi basal-bolus e il 16% con altri schemi insulinici) e 2023 soggetti con diabete di tipo 2 (età media $66,3 \pm 10,2$ anni; 55,3% maschi, durata di malattia $11,5 \pm 8,9$ anni; HbA_{1c} $7,1 \pm 1,2$). Il 33,5% era trattato con antidiabetici orali (ADO) non secretagoghi, il 6,7% con ADO inclusi i secretagoghi, il 6,7% con schemi basal-oral; il 15,6% con schemi basal-bolus e il 7,9% con altri schemi insulinici con o senza ADO). Nel diabete mellito tipo 1 il tasso di incidenza (IR) di ipoglicemia grave era 49 (40-60) eventi per 100 persone-anno. Per la stima del rischio relativo è stato utilizzato il rapporto dei tassi d'incidenza (IRR) che risultava più alto nei pazienti con precedenti episodi di ipoglicemia grave (3,71; 2,28-6,04), neuropatia (4,16; 2,14-8,05), lunga durata (>20 anni, 2,96; 1,60-5,45), e politerapia (1,24; 1,13-1,36). L'IR di ipoglicemia sintomatica era di 5330 eventi per 100 persone-anno, con IRR significativamente più elevati per le donne o pazienti con una grado più elevato di istruzione, o con durata più breve o in terapia con microinfusore.

Nel DM2 (18) il IR di ipoglicemia grave era di 9 eventi per 100 persone per anno (variando da 4 eventi per la terapia con ADO non secretagoghi a 29 eventi per la terapia insulinica basal-bolus), mentre il IR di ipoglicemia sintomatica è stato di 930 eventi per 100 persone per anno. La maggior parte degli episodi di ipoglicemia grave si verificavano nella minoranza dei pazienti. Il rischio di ipoglicemia grave è stato tre volte superiore nei pazienti con precedente ipoglicemia grave (IRR: 3,38; 95% intervallo di confidenza: 2,47-4,62) e doppio per l'ipoglicemia sintomatica (IRR 3,05; 95% CI 2,18-4,26); un rischio raddoppiato di episodi gravi è stato associato alla terapia insulinica in regime basal-bolus (IRR 2,04; 95% CI 1,24-3,35) rispetto alle terapie orali che non includevano i secretagoghi. La terapia anti-iperglicemizzante (cioè secretagoghi e insulina) e precedenti episodi di ipoglicemia grave rappresentavano il fattore di rischio più importante di ipoglicemia sintomatica. Il sesso femminile è stato associato ad un rischio doppio di ipoglicemia grave e ad un 44% in più di rischio di episodi sintomatici rispetto al genere maschile. Età, durata del diabete, HbA_{1c}, neuropatia, retinopatia, numero complessivo di farmaci, neoplasie e lo stato di occupazione aumentavano il rischio di episodi di ipoglicemia gravi e/o sintomatici.

In generale, i dati dello studio HYPOS-1 evidenziano una incidenza di ipoglicemia grave nel nostro paese un po' più bassa rispetto a quella riportata nella letteratura internazionale sia per il T₁DM che per il T₂DM. Ad esempio, l'incidenza di 49 episodi per 100 pazienti/anno nel T₁DM dello studio HYPOS-1 è sensibilmente più bassa rispetto a quella dei grandi trial randomizzati come, ad esempio, il DCCT (62 episodi per 100 pazienti/anno nel gruppo in terapia intensiva) (13) dove, tra l'altro, i pazienti a maggior rischio di ipoglicemia, perché affetti da ipoglicemie ricorrenti o gravi nell'anno precedente o da hypoglycemia unawareness, erano esclusi dallo studio. L'incidenza di ipoglicemia grave nello studio HYPOS-1 per il T₂DM risulta anch'essa in parte più bassa rispetto ad alcuni studi prospettici multicentrici quale il U.K. Hypoglycaemia Study Group (70 episodi e 10 episodi per 100 pazienti/anno in terapia insulinica > 5 anni e < 2 anni, rispettivamente) (19). Mentre, risulta maggiore rispetto a quella riportata nei recenti trial ACCORD (3,1 episodi per 100 pazienti/anno) (16) e ADVANCE (0,7 episodi per 100 pazienti/anno) (15), e simile allo studio VADT (12 episodi per 100 pazienti/anno). Un aspetto interessante che emerge dallo studio HYPOS-1, in linea con osservazioni già riportate in letteratura, è che la distribuzione degli episodi di ipoglicemia interessa la popolazione in maniera non uniforme. Infatti, è una parte minoritaria dei pazienti ad andare incontro a uno o più episodi di ipoglicemia sia grave che sintomatica.

Recentemente uno studio condotto in Italia da Nicolucci e coll. ha valutato la frequenza degli episodi di ipoglicemia sintomatica nei pazienti anziani con diabete di tipo 2 e il loro impatto sulla qualità della vita (20). I partecipanti hanno compilato un questionario di raccolta dati sulle caratteristiche e gli episodi di ipoglicemia sintomatica socio-demografiche e cliniche si sono verificati nelle ultime 4 settimane. Il questionario comprendeva scale validate di misura della paura dell'ipoglicemia (FHQ), del benessere psicologico (WHO-5), e del disagio legato al diabete (PAID-5). Complessivamente, sono stati coinvolti 1.323 partecipanti (età media $70,0 \pm 8,7$, 47,6% di sesso maschile, durata di malattia $15,6 \pm 11,7$, 63,2% trattati con farmaci orali, il 16,9% con la sola insulina, il 14,4% con insulina più ADO), dei quali il 44,6% ha riferito 1-3

episodi di ipoglicemia sintomatica e 23,8% ha riferito più di 3 episodi. I pazienti che hanno riportato l'ipoglicemia sintomatica avevano una maggiore paura dell'ipoglicemia, minore benessere psicologico, e un maggiore disagio legato al diabete ($p < 0.0001$ per tutte le scale). All'analisi multivariata, l'esperienza di più di 3 episodi di ipoglicemia è risultata associata a un rischio più elevato di 13 volte di maggiore paura dell'ipoglicemia (aOR=13,3; IC 95% 8,4-21,0), di quasi 60 volte più elevato maggiore distress-correlato al diabete (PAID-5 punteggio ≥ 40) (aOR=59,1; IC 95% 29,2-119,8), e un più alto rischio di basso benessere psicologico (WHO-5 < 50) (aOR = 1.5; IC 95% 0,9-2.4). Gli autori concludono che la comparsa dei sintomi di ipoglicemia è molto comune tra gli adulti più anziani con diabete e la loro presenza è associata a un impatto estremamente negativo sulla qualità della vita.

Uno studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale condotto in Italia da Cherubini e coll. della durata di un anno (2011-12), ha valutato la frequenza di ipoglicemia grave (e chetoacidosi) e i fattori di rischio associati nella popolazione pediatrica di soggetti con DMT1 (21). Lo studio ha incluso 2025 pazienti (età $12,4 \pm 3,8$ anni; 53% maschi; durata del diabete $5,6 \pm 3,5$ anni; HbA1c $7,9 \pm 1,1\%$). L'incidenza di ipoglicemia grave era di 7.7 eventi per 100 pazienti/anno, con un aumento nei bambini < 5 anni fino a 13,3 eventi per 100 pazienti/anno. Il rischio di SH era più alto nelle femmine (IRR=1.44; 95% CI 1,04-1,99) e inferiore per i pazienti che utilizzavano analoghi a lunga durata d'azione rispetto all'uso di insulina NPH (IRR=0.40; 95% CI 0,19-0,85), anche se vi erano differenze tra i centri. Nessuna correlazione è stata trovata tra l'ipoglicemia grave e i livelli di HbA1c. In generale, l'incidenza dell'ipoglicemia grave è risultata più bassa rispetto ad altri studi, tipo DCCT, dove l'incidenza di ipoglicemie gravi nel gruppo in terapia intensiva di adolescenti era di 86 eventi per 100 pazienti/anno (13).

IPOGLICEMIA E OSPEDALIZZAZIONE

Tra le conseguenze cliniche dell'ipoglicemia grave, vanno ricordati i ricoveri ospedalieri. Nel corso degli ultimi dieci anni, c'è stato un crescente interesse nel ruolo dell'ipoglicemia grave come causa di ospedalizzazione (22) e dei costi (diretti e indiretti) correlati al ricovero. Si deve rilevare che mentre in alcuni paesi, ad esempio USA, l'ospedalizzazione per ipoglicemia grave è tendenzialmente in aumento con un tasso di incidenza (IRR) dell'11% (CI 95%: 8-13%) più alto nell'anno 2011 rispetto all'anno di riferimento 1999, dati italiani di Lombardo e coll. (23), con riferimento agli anni 2001-2010, indicano un trend di riduzione, da 14.4 a 7.1 eventi per 1.000 pazienti/anno (-51,1%) che corrisponde a 5,7% per anno in meno dei ricoveri per ipoglicemia grave (e similmente per chetoacidosi). Le autrici di questo interessante studio individuano nell'efficienza della rete assistenziale diabetologica italiana il motivo principale del trend decennale di riduzione dei ricoveri per ipoglicemia grave. Tuttavia, la probabilità di essere ricoverati per complicanze acute del diabete, appare ancora elevata nelle fasce di età più giovani (circa 5 volte rispetto alle persone > 45 anni), mentre l'ospedalizzazione per coma ipoglicemico è risultata più comune nei pazienti anziani (età media pari a $75,6 \pm 15$ nel 2010) e la mortalità ospedaliera tra questi pazienti, nei dieci anni di osservazione, è praticamente rimasta invariata attestandosi a 7,6%. Certamente, questi risultati sono motivo di preoccupazione, soprattutto perché coinvolgono principalmente i soggetti anziani più fragili, che sono esposti a maggior rischio di complicanze cardiovascolari e di elevata mortalità.

In Italia, negli ultimi 10 anni, sono stati condotti alcuni studi, retrospettivi, osservazionali, per stabilire la dimensione del problema dei ricoveri per ipoglicemia grave e i fattori di rischio associati. Uno studio (24), svolto a Padova da Fadini e coll., ha valutato le caratteristiche cliniche e la mortalità dei soggetti con diabete tipo 2 in relazione alla terapia con insulina o antidiabetici orali (ADO), negli anni 2001-2007, che non ha evidenziato differenze di mortalità (42,1% a due anni) tra l'ipoglicemia grave da insulina e quella da ADO. Un altro studio, svoltosi presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale di Livorno da Di Cianni e coll. (25), dal 1° gennaio 2011 al 31 dicembre 2011, ha osservato in un anno 93 ricoveri di soggetti con diabete mellito tipo 2 per ipoglicemia grave. Questi pazienti erano prevalentemente anziani, con insufficienza renale e in trattamento con sulfoniluree (SU) (85% dei pazienti trattati con ipoglicemizanti orali). Un ulteriore studio di Marinelli Andreoli e coll. ha esaminato retrospettivamente le caratteristiche cliniche, fattori scatenanti e costi sanitari della popolazione di pazienti con DMT2 ricoverati per ipoglicemia grave presso il PS dell'Ospedale di Perugia nel periodo dal 1° luglio 2005 al 30 giugno 2011 (26). L'ipoglicemia grave veniva identificata in base alla glicemia capillare misurata dal personale dell'ambulanza o del PS e sul codice di diagnosi di dimissione ICD-9-CM per ipoglicemia (251.0) e diabete (250.x). Durante questo periodo di tempo ci sono stati 205 accessi in PS di persone con DMT2 per ipoglicemia grave. Di

questi, il 50,5% (107 soggetti) è stato trattato in PS e i soggetti rinviati a domicilio il giorno stesso; mentre il 49,5% (98 soggetti) ha richiesto l'ospedalizzazione. Le caratteristiche cliniche dei pazienti ricoverati erano le seguenti: età (78 ± 10 anni; $\text{media} \pm \text{DS}$), durata di diabete (15 ± 12 anni), HbA_{1c} ($6,8 \pm 1,5\%$; $51 \pm 11,2$ mmol/mol), funzione renale (filtrato glomerulare stimato) pari a 56 ± 32 ml/min/ $1,73$ m², avevano associate più comorbidità (indice di Charlson: $5,4 \pm 2,1$), l'86% faceva uso di più di 3 farmaci. La terapia domiciliare della popolazione considerata era la seguente: il 57,1% in terapia insulinica, il 41,8% in terapia con ADO; di questi ultimi, più della metà (61,7%) era trattato con sulfonilurea (SU), in particolare glibenclamide. L'ipoglicemia grave indotta da SU era associata a una degenza media in ospedale più lunga rispetto a quella da insulina (6 vs 3 giorni). Di conseguenza, il costo medio stimato per ogni ricovero per ipoglicemia grave causata da SU era maggiore rispetto a quella dell'ipoglicemia grave da insulina (4.500 € vs 2.250 €, rispettivamente, senza includere i costi del servizio 118 e ambulanza). I risultati di questo studio indicano che la metà degli episodi di ipoglicemia grave giunti in PS richiede l'ospedalizzazione; di questi quasi la metà è causata dall'uso delle sulfoniluree. Tutto questo, oltre a impattare negativamente sulla qualità di vita del paziente, comporta anche un notevole aggravio dei costi della spesa sanitaria.

Infine, un ultimo studio condotto da Marchesini e coll. (27), importante per dimensione perché esteso a 46 DEA (Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Accettazione) italiani per un periodo di osservazione dal gennaio 2011 al giugno 2012, ha documentato 3516 eventi ipoglicemici in soggetti con diabete (età mediana 76 anni; range, 1-102). Era presente una associazione con un trauma in 287 casi (8,1%) e con un incidente stradale in 47 (1,3%). I pazienti erano trattati con insulina (49,8%), con ADO (31,4%), o trattamento di combinazione (15,1%). Nei casi in terapia con antidiabetici orali, gli insulino-secretagoghi (sulfoniluree o glinidi) erano presenti nell'87% dei casi. Per il 33% dei soggetti (1.161) si rendeva necessario il ricovero ospedaliero. Il trattamento con ADO (OR, 1,63; 95%IC 1,37-1,94), l'età avanzata (OR, 1,39; 95%-IC 1,31-1,48) e il numero di comorbidità (OR, 1,51; 95%IC 1,38-1,66) sono risultati i fattori correlati con una maggior frequenza di ricovero. La mortalità ospedaliera era del 10% ed era associata al numero di comorbidità (OR, 1,28; 95%-IC, 1,01-1,63). Inoltre, in questo studio sono stati determinati anche i costi economici diretti della gestione dell'ipoglicemia grave (28). La determinazione dei costi si basa su 3.516 episodi di ipoglicemia, di cui la metà dei casi (51,8%) ha richiesto l'accesso al DEA per mezzo dei servizi di ambulanza di emergenza. 1.751 soggetti (49,8%) sono stati dimessi dopo la visita presso il DEA, 604 soggetti (17,2%) sono stati trattenuti per un periodo di osservazione a breve termine e, come si è già detto, 1161 (33,1%) sono stati ricoverati in ospedale. I costi unitari per la gestione delle cure di emergenza sono stati stimati a 205 € per il servizio di ambulanza, € 23 per una visita DE, e di € 220 per l'osservazione a breve termine. Il costo medio di ospedalizzazione è stato stimato in € 5.317 e il costo medio per ogni evento ipoglicemico grave è risultato pari a 1.911 €. Dall'ipotesi di un caso base, il costo diretto totale di ipoglicemia grave nei pazienti con diabete in Italia è stato stimato in circa 23 milioni di € all'anno.

DISCUSSIONE

I dati che si sono accumulati per quanto riguarda l'incidenza di ipoglicemia grave e sintomatica, degli accessi in PS e ricoveri in ospedale per ipoglicemia evidenziano come il "problema" ipoglicemia sia effettivamente molto importante in Italia (come nel resto del mondo). Forse, lievemente di minor dimensione rispetto a quello esistente in qualche altro Paese, ma certamente ancora molto frequente con impatto negativo elevato in termini di morbilità, mortalità, qualità di vita e aggravio della spesa sanitaria. È anche possibile che il problema ipoglicemia sia generalmente sottostimato, dal momento che manca una banca dati nazionale e che molti eventi ipoglicemici nella popolazione diabetica vengono trattati e risolti a domicilio, dai familiari o dal servizio medico notturno o dal "118" senza segnalazione al Pronto Soccorso di un ospedale. I risultati degli studi sopra presentati indicano che i soggetti maggiormente esposti al rischio di ipoglicemia grave sono quelli più anziani, con ridotta funzione renale, con co-morbilità e trattati con più farmaci. Quasi la metà di questi soggetti è in terapia con ADO e, in gran parte, in terapia con sulfoniluree. Rispetto ai ricoveri per ipoglicemia grave da insulina, quelli dovuti a sulfoniluree sono caratterizzati da maggiore durata di degenza e dalla necessità di somministrare, nei pazienti nei quali lo richiedano, maggiori quantità di glucosio e.v. e per un periodo più prolungato (molte ore, fino a più di un giorno). Questo non sorprende considerando che la durata d'azione delle sulfoniluree, ad eliminazione prevalentemente renale, viene ulteriormente prolungata per effetto del filtrato glomeru-

Tabella 1 ♦ Soggetti* con Diabete tipo 2 trattati con SU in monoterapia o in associazione con Biguanide.

SU	N	Età media	Clerance stimata (ml/min) MDRD	Dose media giornaliera (mg/die)
Glibenclamide + Metformina	14	78	47	7,3 mg + 850 mg
Glibenclamide + Fenformina	4	82	49	6,8 mg + 43,7 mg
Glimepiride + Metformina	2	87,5	31,7	3,5 mg + 1250 mg
Gliclazide + Metformina	1	72	52	90 mg + 3000mg
Gliclazide	7	79	36	74,2 mg
Glibenclamide	3	81,5	58	5 mg
Glimepiride	2	85,5	50	1,5 mg
SU non specificata	1	62	41	Non disponibile
Totale pazienti	34	78,5±3,8 (Media±DS)	45±7 (Media±DS)	

*Ricoverati per ipoglicemia grave da SU (dal 1° luglio 2005 al 30 giugno 2011)

Modificato da Marinelli Andreoli e coll. (26).

Età media e grado di funzione renale nei 34 pazienti ricoverati per ipoglicemia grave indotta da SU.

lare ridotto che tipicamente si riscontra negli anziani e per l'interazione con altri farmaci. Paradossalmente, l'uso di sulfoniluree, in particolare della glibenclamide, è diffuso proprio nei soggetti più anziani e con funzione renale ridotta (Tabella 1) nei quali, invece, questi farmaci non dovrebbero essere *mai* prescritti (con eGFR<60 ml/min/1,73 m²). D'altra parte anche gli Standard Italiani di Cura del Diabete SID-AMD (29) richiamano l'attenzione sul rischio dell'uso delle SU, in particolare della glibenclamide che è controindicata nell'anziano non solo per una lunga durata d'azione e rischio di ipoglicemia grave, ma anche per un possibile rischio cardiovascolare e di aumento della mortalità (30). Pertanto, sulla base di queste evidenze, la glibenclamide non dovrebbe essere più usata, e neanche le altre sulfoniluree dovrebbero essere usate, dal momento che tutte (tutte!) condividono lo stesso perverso meccanismo d'azione (stimolazione della secrezione insulinica non glucosio-mediata). Questo giudizio vale anche per le glinidi (repaglinide) che a tutti gli effetti condivide il meccanismo d'azione delle sulfoniluree e che è capace di indurre ipoglicemie gravi al pari delle sulfoniluree. Tuttavia, nonostante questi rischi, i dati dell'Osservatorio Arno Diabete-Rapporto 2015 (31) indicano che, in Italia proprio le sulfoniluree sono risultate al secondo posto tra le categorie di farmaci prescritti, dopo la metformina, e tra le associazioni di ipoglicemizzanti orali, quella biguanidi + sulfoniluree è stata la più utilizzata. È evidente che molto lavoro rimane da fare per convincere specialisti in diabetologia, internisti e medici di base ad abbandonare totalmente l'uso delle sulfoniluree da sole, o in combinazione con altra terapia anti-iperlipidizzante.

Per quanto riguarda il costo dell'ipoglicemia, in particolare di un ricovero per ipoglicemia grave, esso ammonta a circa 4.000-6.000 € considerando che una giornata di degenza costa circa 700 € e la durata media di degenza è di 6 giorni. A questa cifra del costo diretto, vanno aggiunti anche i costi del Servizio Emergenza e le prestazioni in Pronto Soccorso (220 e 245 €, rispettivamente) (26, 27), e una quota variabile non facilmente calcolabile di costi indiretti (assenza dal lavoro, impegno di familiari, persone terze, ecc.). Si tratta di un costo certamente elevato (e sottostimato), vale a dire del 70-100% maggiore rispetto al costo per le cure per una persona con diabete in un anno, considerando che la spesa media pro capite/anno per una persona con diabete è pari a circa 2898 € (31). In altre parole, prevenendo un ricovero per ipoglicemia grave, si rendono disponibili risorse economiche per curare 2 persone con diabete per un intero anno.

Da qualche anno (dal 2008 in Italia) sono in commercio delle nuove molecole, le incretine, che comportano una spesa media per paziente trattato per anno decisamente più elevata, rispetto a quella degli ADO tradizionali, (Exenatide 749 €/anno, Gliptine 338 € circa/anno (31). Numerosi studi di confronto sulfoniluree e Gliptine (inibitori del DPP4), hanno confermato la superiorità di quest'ultime molecole in termini di efficacia nel mantenere un buon controllo glicemico nel tempo e sicurezza, in termini di riduzione delle ipoglicemie, anche in pazienti con età superiore ai 75 anni. In un

recentissimo studio, che ha preso in considerazione il rischio di sviluppare eventi avversi cardiovascolari maggiori e la mortalità per gruppi di pazienti trattati con metformina e sulfonilurea vs metformina e inibitori di DPP-4 (DPP-4i), tutte le cause di mortalità e di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico e ictus) sono state ridotte nei pazienti trattati con metformina e DPP-4i (32). Per questi farmaci è documentata la loro ottima efficacia clinica nei pazienti anziani e, probabilmente, sono i soli farmaci anti-iperglicemizzanti a poter vantare studi di intervento su pazienti con più di 65 anni (anche oltre 75 anni). I DPP-4i, inoltre, possono essere utilizzati nei pazienti con insufficienza renale anche grave (fino a 30 ml/min/1,73 m²) con riduzione della dose o senza variazione di dosaggio anche nella insufficienza renale (linagliptin), anche se in questi casi andrebbe introdotta l'insulina, iniziando con la basale). Gli DPP-4i, rispetto alle SU, presentano un rapporto costo/efficacia favorevole. Per esempio, in un recente studio di costo/efficacia tra l'uso di Vildagliptin e Metformina vs SU e Metformina, è stata evidenziata, a favore della prima associazione, la riduzione dei costi per gli eventi avversi (come l'ipoglicemia), per le morbidità (come gli eventi cardiovascolari) e per l'automonitoraggio, nonostante il costo di acquisto del Vildagliptin fosse più elevato (33). Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla Metformina. D'altra parte, se si tiene conto del fatto che la spesa media nazionale per il diabete è dovuta, per buona parte, ai ricoveri ospedalieri (31), è verosimile che i nuovi ADO, pur essendo molecole più costose delle pericolose sulfoniluree, ma diminuendo il rischio di ipoglicemia e i ricoveri per ipoglicemia grave e dell'automonitoraggio glicemico siano vantaggiosi nella valutazione il rapporto costo-efficacia. Pertanto, nel prossimo futuro, ci si aspetta che un uso sempre più diffuso delle incretine possa determinare un abbattimento o, per lo meno, una riduzione della spesa sanitaria, in parte dipendente dalla riduzione dei ricoveri ospedalieri per ipoglicemia. Considerazioni simili possono essere applicate ai farmaci delle classi agonisti recettori GLP 1 e gliflozine. Comunque, come già accennato, si deve sottolineare come i dati riguardanti l'ospedalizzazione per ipoglicemia e i costi ad essa connessi siano solo "la punta dell'iceberg" della spesa, perché resta difficile quantificare quelli che sono i costi indiretti dell'ipoglicemia, connessi alla perdita di produttività per assenza dal lavoro e le conseguenze psicologiche di un evento di ipoglicemico.

L'insulina è di gran lunga il farmaco responsabile del maggior numero di ipoglicemie in generale. I pazienti con diabete tipo 1 sono obbligati al trattamento basal-bolus e per questo sono i più esposti al rischio quotidiano di ipoglicemia diurna e notturna. La prevenzione, o almeno la minimizzazione dell'ipoglicemia del diabete tipo 1 è parte integrante del trattamento. Questo obiettivo richiede esperienza, tempo e grande dedizione da parte del team curante. Per questo il trattamento del diabete tipo 1 dovrebbe essere preferenzialmente svolto in alcuni centri dedicati, di grande esperienza, nei quali la numerosità dei pazienti con diabete tipo 1 consenta di sviluppare professionalità e competenze specifiche. La grande esperienza accumulata negli ultimi 15 anni con grandi studi clinici nel diabete mellito tipo 2, ha consentito di capire che il rischio ipoglicemia insulinica è soprattutto legato all'uso dell'insulina prandiale e molto meno invece a quello della basale. Per questo oggi si consiglia di iniziare l'insulina nel tipo 2 con l'insulina basale e di titolarla ottimizzandone l'efficacia, senza affrettare l'introduzione dell'insulina prandiale. Laddove il controllo post-prandiale si renda comunque necessario, oggi è possibile associare un mimetico del GLP-1 all'insulina basale che minimizza il rischio ipoglicemico in confronto all'uso dell'insulina prandiale. Certamente in alcuni pazienti con diabete tipo 2 è comunque necessaria la terapia insulinica basal-bolus. In questo caso, occorre la consapevolezza che il rischio ipoglicemia aumenta, e occorre dedicare attenzione, tempo, risorse (soprattutto con l'educazione) alla prevenzione dell'ipoglicemia.

CONCLUSIONI

Negli ultimi 20 anni, nuovi farmaci sono stati approvati per il trattamento del diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2. I nuovi farmaci non sono più efficaci dei vecchi, non consentono di ridurre di più l'emoglobina glicata, ma hanno il vantaggio di ridurre il rischio ipoglicemia. Questo vale per gli analoghi dell'insulina, per le incretine, e per le gliflozine. Oggi conosciamo la dimensione del problema ipoglicemia. Ne conosciamo i fattori di rischio, le potenziali conseguenze negative, il grande costo economico. Sappiamo anche che l'ipoglicemia nel diabete è iatrogenica. Quindi è un problema migliorabile, anche se non del tutto risolvibile, soprattutto quando si parla di insulina.

Un approccio utile a quantificare e monitorare il problema ipoglicemia, è utilizzare nella cartella elettronica dell'ambulatorio, un modulo "ipoglicemia" che consente in modo semplice di calcolare il numero e la gravità degli episodi di

ipoglicemia del paziente, e di classificarlo come “aware” o “unaware” all’ipoglicemia. Questo approccio è attualmente in fase di avanzata validazione e verrà presto proposto a tutti i diabetologi italiani che utilizzano la cartella clinica elettronica.

Le conseguenze cliniche dell’ipoglicemia coinvolgono una molteplicità di organi e apparati e possono essere devastanti, *in primis* sul sistema nervoso centrale e sull’apparato cardiovascolare. L’ipoglicemia paga un contributo rilevante in termini di morbilità, rischio di mortalità e aggravio della spesa sanitaria. Ultimo, ma non meno importante, l’ipoglicemia impatta in maniera pesante sulla qualità di vita delle persone con diabete, e ostacola il raggiungimento del buon controllo glicemico e, di conseguenza, la prevenzione delle complicanze micro- e macroangiopatiche. Essendo l’ipoglicemia causata dai farmaci, in una buona percentuale dei casi può essere prevenuta semplicemente, laddove possibile, non usando farmaci che possono indurre ipoglicemie, valutando la presenza dei fattori di rischio dell’ipoglicemia, in particolare l’età avanzata, o meglio la cosiddetta “fragilità dell’anziano”, la funzione renale e individualizzando i target glicemici. Una delle strategie consisterebbe innanzitutto nel sospendere del tutto gli ADO con elevato rischio di ipoglicemia, come le sulfoniluree, sostituendoli con nuove molecole: le incretine, in particolare i DPP4i. Queste molecole sono efficaci nel controllo glicemico e sicure perché a basso rischio di ipoglicemia. Infatti, potrebbero evitare ricoveri inutili da ipoglicemia grave, migliorare la qualità di vita del soggetto anziano fragile, ridurre il carico di lavoro per i servizi di emergenza e le strutture ospedaliere con conseguente riduzione dei costi della spesa sanitaria. Per quanto concerne, invece, i casi ricoverati per ipoglicemia grave in terapia insulinica, in particolare negli anziani fragili, oltre a tenere conto anche in questi pazienti della presenza dei fattori di rischio principali come l’hypoglycemia unawareness e la variabilità glicemica, certamente l’educazione terapeutica, ossia, la corretta modalità di somministrazione dell’insulina, la giusta dose da adeguare al pasto e l’automonitoraggio domiciliare, dovrebbe essere estesa anche a familiari ed assistenti dei soggetti anziani, per ridurre errori di somministrazione e di sovradosaggio insulinico, quindi di ricoveri inappropriati. La prevenzione dell’ipoglicemia nel diabete tipo 1 si attua meglio presso centri dedicati al tipo 1.

La prevenzione dell’ipoglicemia nel diabete tipo 2 in terapia insulinica, dovrebbe basarsi sull’uso preferenziale dell’insulina basale (con analoghi ad azione ritardata come glargine e il suo biosimilare, detemir, degludec, glargine U300). L’insulina NPH non dovrebbe essere più usata, ma non perché “vecchia”, ma perché ha una farmacodinamica e una variabilità così elevata da predisporre all’ipoglicemia. Questo giudizio negativo vale anche per l’insulina lispro protaminata, e per l’NPH combinata con insulina rapida, cioè “pre-miscelata”. Laddove sia necessario il trattamento dell’iperglicemia post-prandiale, andrebbe considerata la possibilità di uso di un mimetico del GLP-1. Infine, nel caso si renda necessaria l’aggiunta dell’insulina prandiale alla basale, lo schema basa-bolus deve essere gestito con molta attenzione da parte del diabetologo e del paziente, per minimizzare il rischio di ipoglicemia soprattutto legato all’insulina prandiale.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164-1170.
2. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-1394.
3. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-1572.
4. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 634-643.
5. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897-1901.
6. Green AJ, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 313-318.
7. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1749-1753.
8. Leiter LA, Yale J-F, Chiasson JL, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. *Canadian Journal Diabetes* 2005; 29: 186-192.
9. Frier BM. The economic costs of hypoglycaemia. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011; 11: (Suppl 1) S10-S12.

10. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia, 2009: p. 9.
11. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 122.
12. Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, Chaytor NS, Peterson C, Olson BA, Munshi MN, Perrin AJ, Miller KM, Beck RW, Liljenquist DR, Aleppo G, Buse JB, Kruger D, Bhargava A, Goland RS, Edelen RC, Pratley RE, Peters AL, Rodriguez H, Ahmann AJ, Lock JP, Garg SK, Rickels MR, Hirsch IB. T1D Exchange Severe Hypoglycemia in Older Adults with Type 1 Diabetes Study Groups. Risk Factors Associated With Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 603-610.
13. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90: 450-459.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1988; 352: 837-853.
15. Zoungas S1, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410-1418.
16. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, Childress RD, Craven TE, Cuddihy RM, Dailey G, Feinglos MN, Ismail-Beigi F, Largay JF, O'Connor PJ, Paul T, Savage PJ, Schubart UK, Sood A, Genuth S; ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b5444.
17. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Agliandolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 2015; 52: 845-853.
18. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC, On behalf the HYPOS-1 Study Group Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 2014; 5: 3.
19. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. UK Hypoglycaemia Study Group. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-1147.
20. Nicolucci A, Pintauro B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Frontoni S, Caputo S, Lauro R. The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol* 2015; 52: 677-685.
21. Cherubini V, Pintauro B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G, Frongia AP, Monciotti C, Patera IP, Toni S, Zucchini S, Nicolucci A; SHIP-D Study Group. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: a multicenter retrospective observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 538-546.
22. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-2012.
23. Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLoS One* 2013; 8: e63675.
24. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 267-272.
25. Di Cianni G, Goretti C, Onetto F, Lencioni C, Orsini P, Sannino C, et al. Emergency hospitalizations for severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2013; 50: 463-464.
26. Marinelli Andreoli A, Chiovoloni M, Lucidi P, Porcellati F, Ruffini F, Capruzzi M, Carriero I, Bolli GB, Fanelli CG. Ricoveri per ipoglicemia grave in soggetti con diabete mellito di tipo 2: impatto clinico e costi sanitari. *G It Diabetol Metab* 2015; 35: 130-135.
27. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani G, Ricciardi LM, Fabbri A; Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESYS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 1181-1188.

28. Veronese G, Marchesini G, Forlani G, Saragoni S, Degli Esposti L, Centis E, Fabbri A; Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016 Jan 18; pii: S0939-4753(15)30058-2.
29. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. <http://www.standarditaliani.it/>.
30. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477-482.
31. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. CINECA SID Rapporto 2015. <http://www.siditalia.it/news/844-19-11-2015-pubblicato-il-rapporto-2015-dell-osservatorio-arno-diabete-quant-sono-i-diabetici-in-italia-come-vengono-assistiti-e-che-risorse-economiche-impegnano>.
32. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 977-983.
33. Viriato D, Calado F, Gruenberger JB, Ong SH, Carvalho D, Silva-Nunes J, et al. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *J Med Econ* 2014; 17: 499-507.

Diabete e chirurgia metabolica

Danila Capoccia, Frida Leonetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università "La Sapienza", Roma

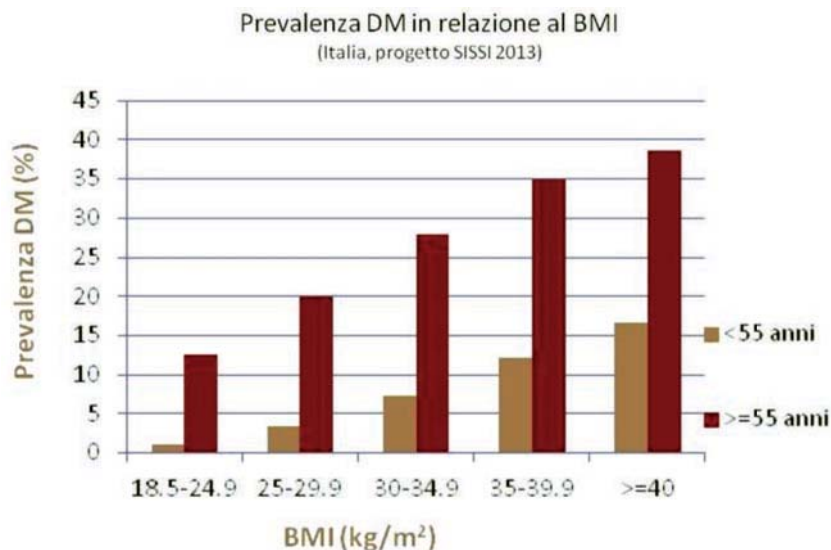
INTRODUZIONE

Sovrappeso e obesità, causati principalmente da predisposizione genetica e da erronei stili di vita, hanno raggiunto il carattere di pandemia con conseguente diffusione mondiale. Questi disturbi, caratterizzati da eccessivo grasso corporeo, possono essere la premessa per lo sviluppo di malattie croniche come il diabete, l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari causa, a loro volta, di elevata morbilità e mortalità (1).

Il problema dell'obesità è in forte crescita in tutto il mondo. Dal 1980 la sua prevalenza è praticamente raddoppiata e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato, secondo dati aggiornati al 2014, che nel mondo ci sono circa 600 milioni di adulti obesi. In Italia, i dati epidemiologici denunciano, sulla base del Body Mass Index (BMI), una prevalenza di sovrappeso ($BMI > 25 \text{ Kg/m}^2$) intorno al 35% e di obesità ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) dell'11%. La prevalenza dell'obesità in età infantile (circa 36%) rimane la più alta di tutta Europa.

Il Diabete Mellito tipo 2 (DM2) è la principale comorbilità associata all'obesità, tanto che negli ultimi anni viene utilizzato il termine "diabesità" per esprimere la stretta associazione tra queste due patologie (2).

Figura 1 ♦ Prevalenza del Diabete Mellito tipo 2 nelle varie classi di BMI.



La terapia medica dell'obesità, consistente in associazione di una dieta adeguata, attività fisica e farmaci, porta ad una perdita di peso non duratura nel tempo e che in genere non supera il 10% dell'eccesso ponderale (3).

Gli studi clinici suggeriscono che la terapia chirurgica dell'obesità rappresenta l'opzione più efficace per ottenere un sostanziale e duraturo calo ponderale, con una conseguente riduzione della morbilità e della mortalità (4).

LE INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA BARIATRICA E LE DIVERSE TECNICHE CHIRURGICHE

In senso stretto, con il termine di "chirurgia bariatrica" si indicano tutte le procedure chirurgiche che mirano a ridurre il peso in eccesso.

Gli interventi di chirurgia bariatrica rappresentano un valido trattamento dell'obesità grave in quanto consentono di mantenere uno stabile calo ponderale e riducono le comorbilità e la mortalità a lungo termine. Una serie di dati clinici e sperimentali mostrano che la chirurgia bariatrica determina un calo ponderale che si mantiene nel tempo, sufficiente a produrre un sostanziale miglioramento o anche la risoluzione del diabete tipo 2.

Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione, secondo le linee guida condivise dalla Società Italiana di Diabetologia, per pazienti adulti con età compresa fra i 18 ed i 65 anni in presenza di:

1. BMI > 40 Kg/m²;
2. BMI tra 35 e 40 Kg/m² in presenza di comorbilità (diabete e altre malattie metaboliche, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, malattie epatologiche, ecc.) e con storia clinica di fallimento al trattamento medico conservativo (mancato o insufficiente calo ponderale e scarso o mancato mantenimento a lungo termine del calo di peso).

Il merito sostanziale delle linee guida è stato l'introduzione di un criterio di BMI minimo (superiore a 40 Kg/m² o tra 35 e 40 Kg/m² in presenza di almeno una comorbilità), al di sotto del quale la terapia chirurgica non dovrebbe, in linea di massima e salvo casi eccezionali, essere presa in considerazione. Tuttavia, in sintonia con quanto già proposto da altre Società Internazionali (A.S.B.S. - American Society Bariatric Surgery e E.A.E.S. - European Association Endoscopy Surgery), anche in Italia si va facendo strada la possibilità, solo per casi selezionati e solo nell'ambito di studi controllati e randomizzati, di prendere in considerazione la terapia chirurgica in pazienti con un BMI compreso tra 30 e 35 Kg/m² affetti anche da altre comorbilità (come il diabete mellito tipo 2 scompensato al massimo della terapia farmacologica) che possano migliorare o guarire in virtù del calo ponderale indotto dalla terapia chirurgica.

L'intervallo di età entro il quale poter prendere in considerazione un intervento di chirurgia bariatrica è stabilito tra i 18 e i 65 anni, mentre sulla base dei dati clinici disponibili, la chirurgia bariatrica non è raccomandata in adolescenti e anziani, se non in circostanze eccezionali.

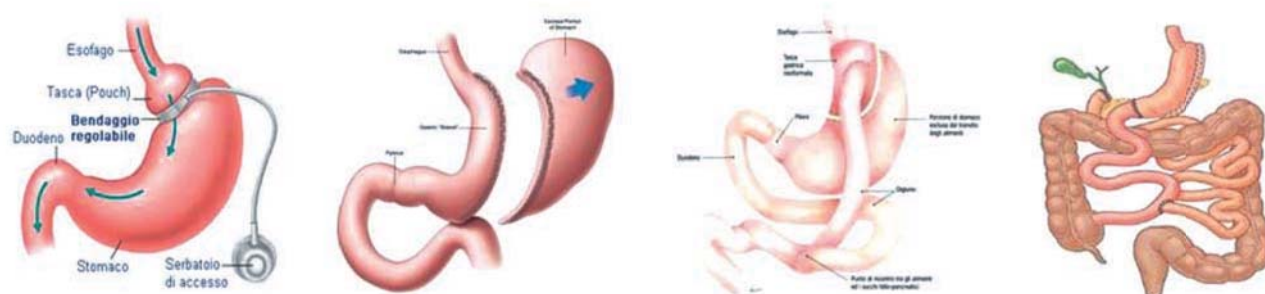
Nel tempo è stata sviluppata una grande varietà di procedure bariatriche, basate su tecniche di natura esclusivamente restrittiva o malassorbitiva o con la combinazione di entrambe. Nella stragrande maggioranza dei casi (più del 95%) gli interventi di chirurgia bariatrica eseguiti nel mondo appartengono ad una delle seguenti quattro procedure: bendaggio gastrico regolabile (BGR), sleeve gastrectomy (SG), Roux-en-Y gastric by-pass (RYGB) e diversione biliopancreatica (DBP) con o senza switch duodenale (5-6). Tutte queste procedure sono ora eseguite in laparoscopia. La descrizione anatomica di queste quattro procedure è esemplificata nella Figura 2.

Il BGR è una procedura puramente restrittiva che consiste nel posizionare nella parte superiore dello stomaco una fascia regolabile in silicone collegata con un *reservoir* sottocutaneo, attraverso cui la dimensione e il grado di compressione dell'anello in silicone possono essere regolati insufflando o aspirando soluzione fisiologica. Alle modificazioni dell'anello in silicone corrispondono aumenti o restringimenti del volume gastrico.

La SG, o gastrectomia a manica, è basata sulla resezione di tutto il fondo gastrico, a partire da 2-8 cm dal piloro fino all'Angolo di His. Questa procedura era stata creata come il primo passo di un approccio in due fasi applicato in quei pazienti super-obesi in cui l'esecuzione di una DBP o di una RYGB era tecnicamente estremamente difficile da eseguire in un solo tempo. Tuttavia, la significativa perdita di peso ottenuta e il suo mantenimento anche a lungo termine ha fatto sì che questa tecnica acquisisse una sua propria autonomia nello scenario di tutte le procedure chirurgiche.

Il RYGB è una tecnica mista che combina meccanismi di tipo restrittivo e malassorbitivo. La procedura consiste nel creare una piccola tasca gastrica (15-20 ml) e bypassare lo stomaco residuo, il duodeno e l'intestino prossimale. La tasca

Figura 2 ♦ Procedure di chirurgia bariatrica: Bendaggio Gatsrico Regolabile, Sleeve Gatsrectomy, ByPass Gastrico e Diversione Biliopancreatica.



gastrica è anastomizzata al digiuno attraverso una stretta anastomosi alla Roux-en-Y. Più a valle viene creata una anastomosi entero-enterale tra il tratto biliare e il tratto alimentare.

La DBP è una procedura principalmente malassorbitiva consistente in una gastrectomia verticale e una anastomosi tra lo stomaco residuo e 250 cm distali dell'intestino tenue. Il duodeno bypassato, il digiuno, e parte dell'ileo prossimale trasportano la bile e i prodotti del pancreas esocrino e sono collegati al canale alimentare a 50 cm prossimalmente alla valvola ileocecale. Il tratto comune è l'unico segmento in cui vengono assorbiti i grassi e zuccheri.

Oltre a questi quattro tipi di intervento, altre procedure chirurgiche di tipo bariatrico/metabolico sono state ideate e proposte. Alcune di queste sono in disuso a causa degli scarsi risultati o dell'alto tasso di complicanze, altre sono ancora in fase di esame. In particolare, la plicatura laparoscopica della grande curvatura gastrica è una nuova tecnica restrittiva in cui la grande curvatura dello stomaco è ripiegata verso l'interno, creando un tubo gastrico ristretto senza che venga effettuata una vera e propria resezione. Al di là della perdita di peso significativa, sembra che questa tecnica provochi degli effetti metabolici di *per se* (7).

GLI EFFETTI DELLA CHIRURGIA BARIATRICA SULLE COMPLICANZE DELL'OBESITÀ E SUL DIABETE

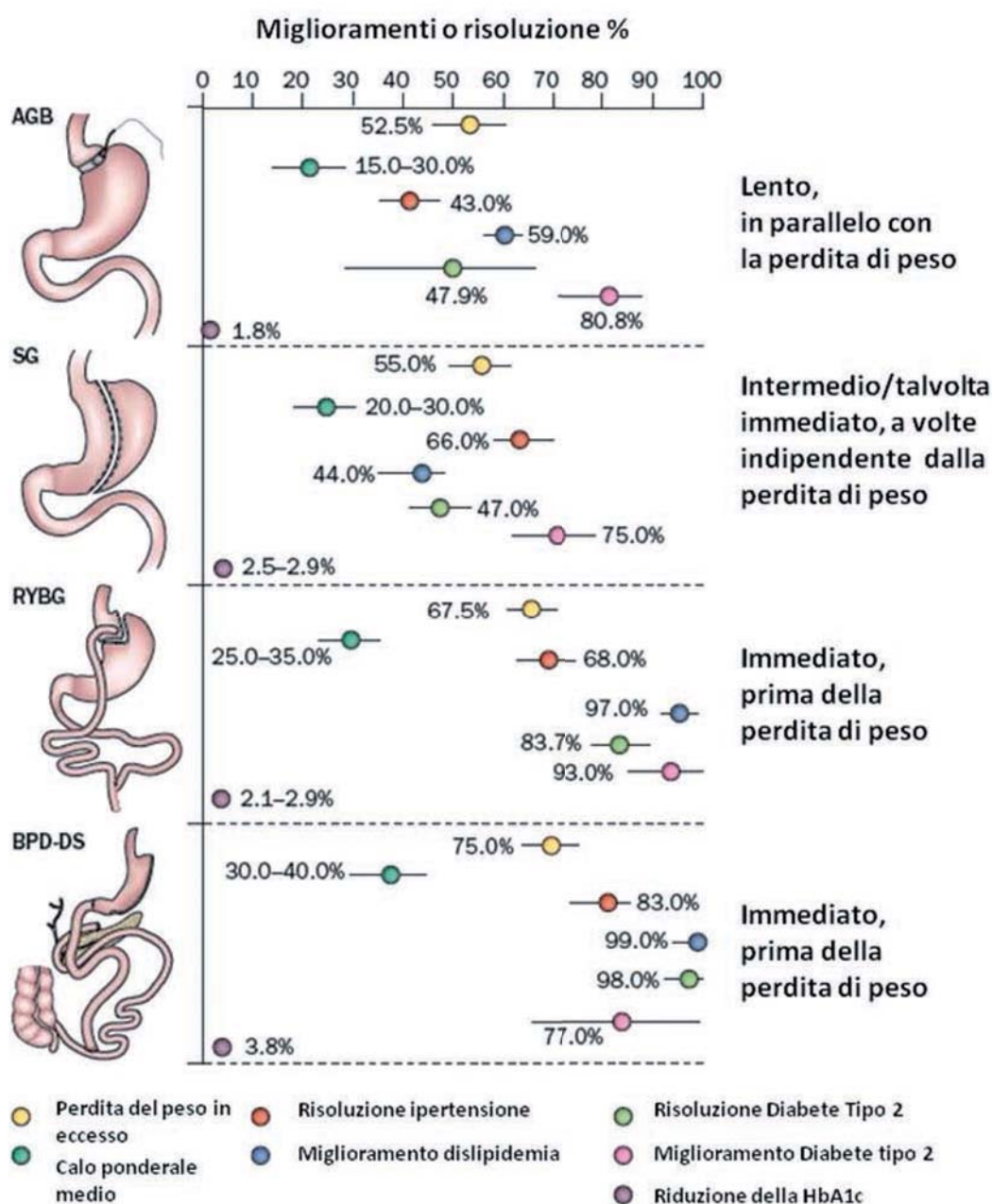
Il primo importante studio prospettico, controllato, non randomizzato, largamente noto in letteratura, che ha valutato gli effetti a lungo termine della chirurgia bariatrica su una serie di *endpoints* primari e secondari in una grande coorte di pazienti è stato lo studio svedese SOS (Swedish Obese Subjects). Lo studio, iniziato alla fine degli anni '80, ha arruolato più di 2.000 pazienti sottoposti a diverse tecniche di chirurgia bariatrica messi a confronto con un gruppo di controllo altrettanto numeroso trattato con terapia medica convenzionale. Lo studio SOS è stato il primo a dimostrare la maggiore efficacia della chirurgia bariatrica sulla riduzione delle comorbidità legate all'obesità e sulla mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (4). La Chirurgia Bariatrica esercita una serie di azioni complesse ed intricate sulla fisiologia dell'organismo umano, che vanno spesso al di là della semplice perdita di peso e che arrivano a migliorare, nella sua interezza, la "salute metabolica" del paziente. Pertanto, recentemente, è stato proposto il termine di "chirurgia metabolica" come definizione più appropriata per definire la chirurgia bariatrica (8).

Uno degli aspetti più affascinanti della chirurgia bariatrica è che l'effetto favorevole sulle comorbidità non avviene in modo uniforme e con la stessa tempistica per tutte le patologie concomitanti, evidenziando in tal modo il coinvolgimento di due meccanismi di azione della chirurgia stessa: quelli legati alla perdita di peso o "peso-dipendenti" e quelli non legati al calo ponderale o "peso-indipendenti". La maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolari e le comorbidità "meccanicamente" connesse all'obesità (per esempio problematiche respiratorie, patologie ortopediche e malattia da reflusso gastroesofageo) migliorano lentamente nel tempo e, soprattutto, in parallelo con la perdita di peso. Al contrario, le problematiche di tipo metabolico, come la secrezione e la sensibilità insuliniche, ovviamente connesse al diabete di tipo 2, tendono a migliorare rapidamente e subito dopo l'intervento chirurgico, prima ancora che si verificano importanti riduzioni di peso corporeo.

L'efficacia della chirurgia bariatrica nel migliorare e spesso normalizzare i livelli di glicemia in pazienti obesi con diabete mellito tipo 2 sono stati confermati da un largo numero di studi presenti in letteratura (9, 10). La disponibilità di numerose evidenze in questo campo ha spinto le più importanti società scientifiche a considerare la chirurgia bariatrica come intervento di prima scelta nella gestione del paziente diabetico con obesità importante.

Ci sono prove sostanziali provenienti da grandi studi osservazionali che indicano come la chirurgia bariatrica sia molto efficace nel controllare il diabete di tipo 2, mostrando alti tassi di remissione e di riduzione dell'uso dei farmaci ipoglicemizzanti. Tuttavia, non tutte le procedure bariatriche hanno dimostrato lo stesso impatto sull'omeo-

Figura 3 ♦ Miglioramento e risoluzione delle comorbidità nelle diverse procedure chirurgiche (riadattata da Frühbeck G. Nat Rev Endocrinol 2015).



stasi glucidica. Nella prima grande meta-analisi pubblicata nel 2004, Buchwald et al. (11) hanno evidenziato che la chirurgia bariatrica determina la risoluzione completa del diabete in circa il 70% dei pazienti operati, a distanza di due anni dall'intervento. I risultati differiscono notevolmente per il tipo di intervento chirurgico, e vanno dal 48% di remissione dopo Bendaggio Gastrico al 84% con RYGB e 90% con la DBP. Anche lavori più recenti che hanno revisionato l'impatto della chirurgia bariatrica sul diabete hanno confermato questi trend di risoluzione (12).

Per quel che concerne la Sleeve Gastrectomy e il suo effetto sulla remissione del diabete, la discordanza nei dati in letteratura potrebbe essere imputabile alla scarsità di studi a lungo termine per la sua più recente introduzione nello scenario di tutte le procedure chirurgiche. Infatti, i primi dati cominciano ad apparire soltanto adesso e mostrano una percentuale estremamente variabile di remissione con valori che vanno dal 50 al 80%.

IL CONCETTO DI "CURA" DEL DIABETE

Uno dei problemi emergenti sulla relazione tra la chirurgia bariatrica e i suoi effetti sul diabete riguarda la definizione di "remissione" e di "ricidiva" del diabete. La letteratura bariatrica di solito presenta i risultati sulla remissione del diabete in termini di normalizzazione dei livelli di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata (A1c), in assenza di terapia antidiabetica in atto per un tempo più o meno variabile (13). A tal fine, viene definita una "remissione parziale" una condizione in cui la A1c è inferiore a 6.5%, la glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl, per un periodo di almeno un anno e in assenza di terapia farmacologica. La "remissione completa" è un ritorno ai valori "normali" di glicata e glicemia (A1c <6%, glicemia a digiuno <100 mg/dl) per una durata minima di 1 anno. La "remissione prolungata" è una remissione completa che dura per più di cinque anni (14). In analogia con la letteratura oncologica, dove per "cura" si intende la remissione completa dalla patologia per un tempo sufficiente e tale che il rischio di ricorrenza è considerato molto basso e comunque sovrapponibile a quello della popolazione generale, gli esperti concordano che, da un punto di vista pratico, una remissione prolungata del diabete (arbitrariamente stabilita della durata di cinque anni), equivale ad una cura definitiva. Tuttavia, la remissione o la ricidiva del diabete dopo la chirurgia bariatrica sono molto difficili da stabilire. Il carico orale di glucosio (OGTT - Oral Glucose Tolerance Test) risulta difficile da interpretare sia per la modificata cinetica del glucosio nel tratto gastrointestinale dopo l'intervento chirurgico sia per la mancanza in letteratura di dati di riferimento che definiscono un OGTT "normale" dopo chirurgia bariatrica. Secondo le linee guida ADA (American Diabetes Association), oltre ai parametri di glicemia a digiuno ed emoglobina glicosilata, la diagnosi di diabete tiene conto anche di una rilevazione casuale della glicemia oltre 200 mg/dl durante la giornata. È ormai noto che le fluttuazioni acute di glicemia intorno ad un valore medio durante la vita quotidiana (ampia variabilità glicemica) possono giocare un ruolo importante nello sviluppo di complicanze cardiovascolari nei pazienti diabetici (15). A tal proposito, è importante sottolineare come, nonostante si assista ad una normalizzazione della glicemia a digiuno nei pazienti post-bariatrici, si può altresì assistere a delle importanti variazioni glicemiche in tutta la giornata, in particolare subito dopo pasti, e queste fluttuazioni possono mettere in discussione l'effettiva remissione del diabete, nonché influenzare lo sviluppo di future complicanze micro e macrovascolari di un paziente altresì definito in remissione soltanto secondo i parametri della glicemia a digiuno e della emoglobina glicosilata (16). Per questo la letteratura suggerisce cautela nel dichiarare "curato" un paziente diabetico dopo chirurgia bariatrica e di non ridurre troppo il livello di sorveglianza nei confronti di quei pazienti che, se erroneamente definiti in remissione, potrebbero non essere più sottoposti al regolare screening delle complicanze croniche della patologia diabetica.

Per quanto riguarda la probabilità di remissione del diabete dopo chirurgia, i primi studi hanno rilevato che pazienti con più lunga durata di malattia hanno una minore probabilità di andare incontro a remissione del diabete rispetto a pazienti con minore durata e gravità di malattia. La conclusione di recenti metanalisi, eseguite su una casistica di diabetici con ampia variabilità e gravità di malattia, suggerisce la necessità di combinare tra loro una serie di fattori valutati nel periodo pre-operatorio come età, peso, durata e gravità della malattia (espressa in termini di compenso glicemico, terapia antidiabetica e riserva beta-cellulare) allo scopo di individuare un fattore predittivo di risoluzione di malattia diabetica dopo l'intervento (Figura 4).

Figura 4 ♦ Variabili considerate per predire la risoluzione del diabete dopo Chirurgia Bariatrica.

Variabili e punteggi ad esse assegnate per predire la risoluzione del diabete dopo chirurgia bariatrica ABCD score				
duration of diabetes (ABCD) score.*				
Variabile				
	0	1	2	3
Età (anni)	≥40	< 40		
BMI (Kg/m ²)	< 27	27-34.9	35-41.9	≥ 42
C-peptide (nmol/L)	< 2	2-2.9	3-4.9	≥ 5
Durata del DM2 (anni)	> 8	4-8	1-3.9	< 1

Remissione del Diabete secondo ABCD score		
ABCD score	Remissione completa (HbA1C < 6%)	Remissione parziale (HbA1C < 6.5%)
0	5.9%	5.9%
1	5.0%	20.0%
2	26.3%	38.6%
3	31.9%	42.0%
4	52.5%	67.8%
5	55.4%	75.0%
6	61.7%	78.3%
7	77.0%	92.3%
8	85.2%	96.3%
9	87.1%	87.1%
10	93.3%	93.3%
Totale	52.2%	64.7%

POSSIBILI MECCANISMI DI RISOLUZIONE DEL DIABETE

L'effetto veloce, talvolta quasi immediato, della chirurgia bariatrica sul Diabete tipo 2, mostra che i meccanismi atti a regolare il metabolismo del glucosio indipendenti dal calo ponderale si verificano immediatamente dopo l'intervento. Tale constatazione è anche supportata dal fatto che le procedure che causano modifiche anatomiche del tratto gastrointestinale sembrano avere un effetto superiore sulla remissione del diabete rispetto alle procedure puramente restrittive. Il precoce miglioramento del diabete nei primi giorni dopo l'intervento suggerisce che una parte importante di questo effetto potrebbe dipendere da modifiche dei livelli di alcuni ormoni gastrointestinali e dei segnali neuroendocrini che vengono innescate subito dopo l'intervento chirurgico, prima che avvenga la riduzione del peso corporeo. Tuttavia, rimane fortemente condiviso il ruolo dell'entità del calo ponderale come predittore fondamentale nella remissione del diabete dopo l'intervento. Allo stesso modo, il regain ponderale a lungo termine sembra essere un fattore determinante di recidiva della malattia diabetica. Inoltre, la remissione del diabete sembra verificarsi in funzione della severità e dalla lunga durata della malattia stessa prima dell'intervento, ovvero alla capacità delle cellule insulari di produrre ancora insulina (riserva-beta cellulare) (17). Queste considerazioni sono supportate anche dal fatto che mentre alcuni pazienti mantengono la remissione dal diabete a lungo termine anche quando recuperano il peso inizialmente perso, suggerendo un possibile ruolo delle modifiche anatomiche conseguenti all'intervento, in altri pazienti il diabete ricompare alla ripresa del peso corporeo. Questa variabilità nella relazione tra cambiamento del peso corporeo dopo chirurgia bariatrica e andamento delle comorbidità rende evidente come diversi meccanismi d'azione intervengano in diversi individui, mostrando come la remissione del diabete e il miglioramento dell'insulino-resistenza siano dettati da meccanismi molto complessi e non ancora del tutto chiari.

Sono stati proposti diversi meccanismi collegati alla remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica, alcuni dei quali, come più volte detto in precedenza, indipendenti dal calo di peso.

L'importanza della *restrizione calorica* sulla remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica è sostenuta da diversi autori. Dopo l'intervento chirurgico la restrizione calorica è immediata e imponente e costringe l'organismo umano ad utilizzare altre fonti interne di energia. Il grasso ectopico del fegato e di altri depositi, come il pancreas, vengono mobilizzati ed utilizzati per primi. È stato dimostrato che la glicemia a digiuno migliora contestualmente al decremento del grasso epatico e al miglioramento della sensibilità insulinica epatica, senza cambiamenti dell'insulino-resistenza a livello del muscolo scheletrico (18). Pertanto, secondo questa teoria, la remissione del diabete dopo l'intervento è interamente spiegata dalla riduzione del grasso epatico e pancreatico in risposta alla severa restrizione calorica e nessun altro meccanismo metabolico al di fuori di questo sembra essere necessario a spiegare i rapidi miglioramenti metabolici post-operatori.

L'ipotesi dell'intestino prossimale, o "foregut hypothesis", suggerisce che l'esclusione del duodeno e del digiuno prossimale dal contatto coi nutrienti possa evitare l'innescio di meccanismi che causano inadeguata secrezione insulinica, alterazioni dell'omeostasi glucidica e, infine, il diabete. Secondo questa teoria, a livello del duodeno di pazienti obesi e con diabete tipo 2 viene iperprodotto un fattore "anti-incretinico" in grado di controbilanciare la produzione di incretine a livello intestinale (18) e quindi implicato nella fisiopatologia della malattia diabetica.

L'ipotesi dell'intestino distale, o "hindgut hypothesis", sostiene che il precoce passaggio dei nutrienti nell'intestino distale, come conseguenza del by-pass intestinale (del duodeno e del digiuno), conduce ad un'umentata secrezione di GLP-1 e altre incretine, con conseguente miglioramento dell'omeostasi glucidica. Il RYGB e la DBP sono due procedure bariatriche/metaboliche che più spesso conducono alla normalizzazione dei livelli di glicemia, insulinemia ed emoglobina glicata. Dopo DBP, il cibo passa direttamente dallo stomaco all'ileo, con rapido incremento dei livelli plasmatici di GLP-1. Nel RYGB, il tratto intestinale bypassato è più corto e, sebbene venga esclusa solo una piccola parte di intestino prossimale, si assiste comunque ad un significativo incremento dei livelli di GLP-1 stimolati dal pasto, a riprova del fatto che anche questa procedura potenzia l'effetto incretinico. Nelle procedure restrittive, come il bendaggio gastrico regolabile, non si assiste a modifiche dei livelli plasmatici incretinici. La Sleeve Gastrectomy, a lungo considerata una procedura puramente restrittiva che non provoca cambiamenti nel tratto gastrointestinale, si è rivelata efficace nel determinare il miglioramento dell'omeostasi glucidica con cambiamento degli ormoni gastrointestinali, similmente al RYGB (19). In particolare dopo SG, si assiste ad una riduzione dei livelli plasmatici di ghrelina (chiaramente spiegata dalla rimozione del fondo gastrico) e ad un aumento dei livelli di GLP1 (dovuto al contatto delle cellule L intestinali con il bolo alimentare che rapidamente attraversa lo stomaco tubulizzato) (20). Dati emergenti stanno dimostrando che oltre al ruolo nell'assorbimento dei grassi, delle vitamine liposolubili e del colesterolo, gli acidi biliari sono importanti anche nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico e dei fattori legati alla prevenzione dell'obesità, dell'insulino-resistenza, della sindrome metabolica e del diabete. Gli acidi biliari esercitano i loro effetti benefici sul metabolismo attraverso il loro legame con il recettore nucleare FXR (farnesoid X receptor). In pratica, gli acidi biliari inibiscono la gluconeogenesi e promuovono la glicocogenosintesi. Inoltre, attraverso FXR, gli acidi biliari stimolano la crescita del fattore di crescita per i fibroblasti 19 (FGF19), il quale, a sua volta, risulta implicato nel miglioramento dell'insulino-resistenza, nell'aumento della spesa energetica e nella riduzione della glicemia. Alcuni studi hanno già dimostrato che i livelli di acidi biliari aumentano dopo la chirurgia bariatrica, in particolare dopo RYGB e SG, suggerendo che i loro elevati livelli sierici siano correlati al miglioramento della sensibilità insulinica, della secrezione insulinica e della glicemia post-prandiale (21).

Dati ancora più recenti hanno messo in evidenza il ruolo del *microbiota intestinale* nella predisposizione e nello sviluppo di alcune patologie, comprese l'obesità e il diabete tipo 2. La maggior parte dei lavori hanno mostrato che il microbiota umano è prevalentemente composto da batteri phyla Bacteroidi e Firmicuti, presenti in diverso rapporto fra di loro nel paziente obeso. Dopo calo ponderale ottenuto con la chirurgia bariatrica, la proporzione di questi batteri può variare notevolmente in favore di quelle specie microbiche con "fenotipo protettivo" nei confronti delle patologie metaboliche e del diabete (22).

CONCLUSIONI

La maggior parte della letteratura scientifica ha confermato che la chirurgia bariatrica/metabolica ha un effetto maggiore sulla perdita di peso e sul suo mantenimento a lungo termine, determina talvolta la remissione e, comunque, una più facile gestione del diabete di tipo 2 rispetto alla terapia medica convenzionale. Da un punto di vista sociale ed economico, il trattamento chirurgico dell'obesità comporta un investimento iniziale sicuramente di impatto maggiore ma, a lungo termine, i vantaggi derivanti dal minor uso di farmaci antidiabetici e dalle minori esigenze di sottoporre i pazienti allo screening e alla cura delle complicanze della malattia diabetica riducono notevolmente l'impatto che questa malattia sullo scenario economico e sociale.

La maggior parte dei benefici della chirurgia bariatrica sono sicuramente attribuibili alla perdita di peso, specialmente nel lungo termine. Tuttavia, alcuni importanti miglioramenti clinici, in particolare riguardo il controllo glicemico, si verificano in modo anche indipendente dal calo ponderale, suggerendo che meccanismi alternativi possono giocare un ruolo importante. La non completa conoscenza di tali meccanismi e della misura in cui contribuiscono agli effetti prodotti, si riflette anche sulla non totale comprensione dei meccanismi eziologici del diabete di tipo 2 e dell'obesità.

La restrizione calorica rimane quindi il fattore principale pur tuttavia associata all'effetto delle modifiche apportate da ogni tipo di intervento.

La chirurgia bariatrica/metabolica e i suoi meccanismi d'azione a breve, medio e lungo termine rimangono un tema complesso di ricerca e la spiegazione di tali meccanismi porterà a migliorare le conoscenze sulla fisiopatologia del diabete di tipo 2 e dell'obesità.

BIBLIOGRAFIA

1. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Nov; 2(11): 911-922.
2. Farag YMK, Gaballa MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 28-35.
3. Frachetti KJ, Goldfine AB. Bariatric surgery for diabetes management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009 Apr; 16(2): 119-124.
4. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012 Jan 4; 307(1): 56-65.
5. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-350.
6. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25: 1822-1832.
7. Bradnova O, Kyrou I, Hainer V, et al. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones. *Obes Surg* 2014; 24: 718-726.
8. Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 369.
9. Abbatini F, Capoccia D, Casella G, et al. Long-term remission of type 2 diabetes in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2013 Jul-Aug; 9(4): 498-502.
10. Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Arch Surg* 2012 Aug; 147(8): 694-700.
11. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009 Mar; 122(3): 248-256.
12. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol* 2015 Aug; 11(8): 465-77.
13. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, et al. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions, *Obesity Surgery* 2011, vol. 21, n. 9: 1451-1457.
14. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with T2DM, *Annals of Surgery* 2013; vol. 258, n. 4: 628-637.
15. Ma CM, Yin FZ, Wang R, et al. Glycemic variability in abdominally obese men with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring system, *Obesity* 2011; vol. 19, n. 8: 1616-1622.
16. Capoccia D, Coccia F, Guida A, et al. Is type 2 diabetes really resolved after laparoscopic sleeve gastrectomy? Glucose variability studied by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 674268.
17. Courcoulas AP, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013; 310: 2416-2425.
18. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care* 2013; 36: 1047-1055.
19. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002; 236: 554-559.
20. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, et al: Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012; 22: 740-748.
21. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc* 2011 Nov; 25(11): 3540-3550.
22. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1671-1677.
23. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249.

Il trapianto di pancreas e il trapianto di isole: l'esperienza in Italia

Lorenzo Piemonti¹, Piero Marchetti²

*Diabetes Research Institute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano¹;
Sezione Dipartimentale Endocrinologia e Metabolismo dei Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa²*

INTRODUZIONE

Il trapianto di pancreas e il trapianto d'isole sono gli unici trattamenti del diabete a lungo termine che si traducono costantemente in normali livelli di emoglobina A_{1c} senza il rischio d'ipoglicemia grave. Inoltre, il trapianto di pancreas e il trapianto d'isole possono prevenire, fermare o addirittura revertire le complicanze del diabete. Di conseguenza, entrambi rappresentano un'opzione importante nella gestione di un sottogruppo di pazienti con diabete, cioè quelli in insufficienza renale terminale e quelli con pericolo di vita per le complicazioni del loro diabete in particolare la presenza d'ipoglicemie inavvertite. La morbilità del trapianto di pancreas come organo solido organo lo fa preferire nei pazienti relativamente più giovani e con bassa comorbilità in particolare cardiovascolare. I trapianti di pancreas e d'isole devono essere considerati complementari, e quindi non mutualmente esclusivi ma scelti sulla base del rischio chirurgico del singolo paziente. Essendo che la mortalità e la morbilità del trapianto di pancreas sono in progressiva diminuzione e che i risultati a lungo termine sia dei trapianti d'organo intero che d'isole sono in costante aumento, le indicazioni appropriate per entrambe le procedure si espanderanno nel prossimo futuro.

INDICAZIONI

Il trapianto di pancreas e il trapianto d'isole possono essere eseguite contemporaneamente con un trapianto di rene, dopo un trapianto di rene o come procedure non associate a un altro trapianto sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della disponibilità di organi.

Paziente uremico. In generale, i pazienti che sviluppano insufficienza renale cronica allo stadio terminale, secondaria al diabete sia di tipo 1 o di tipo 2, che sono in trattamento con insulina e non sono obesi, sono candidati al trapianto simultaneo di rene e pancreas (SPK) (1-3). Questa indicazione è considerata senza controversie come "gold standard" quando lo stato vascolare del paziente può supportare il doppio trapianto. Il trapianto di pancreas dopo rene (PAK) è un'opzione alternativa allo SPK. Per esempio i pazienti che hanno la disponibilità di un donatore vivente di rene possono essere sottoposti a trapianto di pancreas successivo da donatore a cuore battente. PAK è anche un'opzione per i pazienti diabetici con controllo glicemico instabile che hanno avuto in precedenza il trapianto di rene purché con funzione stabile e una riserva cardiaca sufficiente per ricevere un secondo trapianto; o in pazienti che hanno ricevuto uno SPK ma perso il pancreas per motivi tecnici, soprattutto trombotici, poco dopo il trapianto. Dati sui risultati di SPK e PAK confrontati direttamente con quelli del trapianto simultaneo d'isole e rene (SIK) o isole dopo rene (IAK) sono rari e nessuno degli

studi fatti è stato designato come studio randomizzato prospettico. Nei pochi studi osservazionali (4-7), i dati disponibili su un lungo periodo di follow-up suggeriscono che sia SPK sia SIK sono in grado di mantenere un significativo e costante miglioramento del controllo glicemico in assenza di episodi d'ipoglicemia grave. D'altra parte la percentuale d'insulino-indipendenza è più alta nei pazienti SPK/PAK, mentre SIK/IAK sono caratterizzati da un tasso di complicanze inferiore. Nessuna differenza nel declino della funzione renale tra i due gruppi è stata evidente (4). Di conseguenza la decisione su quale procedura preferire deve essere influenzata dalla valutazione pre trapianto del rischio chirurgico e dalla definizione degli obiettivi di trattamento. Sia SPK sia PAK dovrebbe essere intrapreso in pazienti relativamente giovani (<50 anni), non obesi (<30 kg / m²), che non soffrano di malattia coronarica e che abbiano condizioni vascolari in grado di sostenere il doppio trapianto. Questi criteri di selezione dei pazienti riducono al minimo la mortalità operatoria (<1%) e la perdita precoce del pancreas per motivi tecnici (~10%). I pazienti oltre i 50 anni richiedono una valutazione più attenta perché il beneficio per la sopravvivenza non è così evidente per questo gruppo (8). D'altra parte, SIK e IAK essendo procedure minimamente invasive, permettono l'inclusione dei pazienti più anziani con malattia coronarica e vascolare periferica che impediscono l'eleggibilità al trapianto di pancreas in toto. Più in generale i destinatari di un trapianto d'isole devono prendere in considerazione il controllo glicemico e l'assenza d'ipoglicemia come il loro obiettivo terapeutico primario piuttosto che l'indipendenza dall'insulina.

Paziente non uremico. Più discussa è l'indicazione a terapie di sostituzione delle cellule beta (pancreas solitario, PTA e isole isolate, ITA) in assenza di un'indicazione per il trapianto di rene a causa dei rischi di mortalità e morbilità legati alla chirurgia pancreatica e all'immunosoppressione. Le indicazioni per PTA e ITA sono state definite dall'American Diabetes Association (ADA), nel 2004 (1,9): "In assenza d'indicazioni per il trapianto di rene, il trapianto di pancreas dovrebbe essere considerato una terapia solo in pazienti che presentano questi tre criteri: 1) una storia di frequenti, acute e gravi complicanze metaboliche (ipoglicemia, iperglicemia, chetoacidosi); 2) problemi clinici ed emozionali con la terapia insulinica che sono così gravi da essere invalidanti; e 3) il fallimento costante di tutte le strategie disponibili basate sull'utilizzo dell'insulina per prevenire le complicanze acute, in particolare l'ipoglicemia.

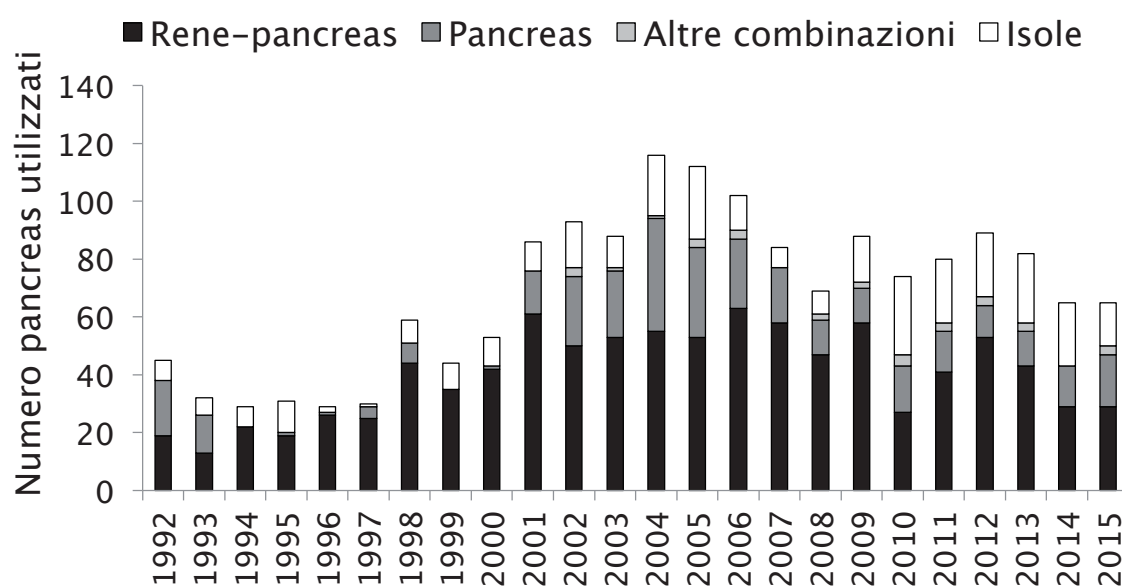
Le indicazioni per PTA e ITA riportate da ADA sono generalmente associate al concetto di diabete "brittle". Una percentuale di pazienti T1D sperimenta una forma molto instabile della malattia nota come "brittle" caratterizzata da una grave instabilità dei livelli di glucosio nel sangue con frequenti e imprevedibili episodi d'ipoglicemia grave e/o chetoacidosi (10, 11). La letteratura disponibile sull'epidemiologia del diabete di tipo 1 brittle è scarsa. Una delle principali ragioni di ciò è probabilmente la mancanza di una chiara definizione dei criteri diagnostici per la condizione. Per superare questa difficoltà, recentemente l'indicazione all'utilizzo di PTA e ITA è stata legata al trattamento dell'"ipoglicemia problematica" (12). L'ipoglicemia è una complicanza comune e temuta nel diabete di tipo 1 (13, 14). L'ipoglicemia è definita severa quando determina un deterioramento cognitivo per cui il paziente ha bisogno dell'assistenza di un'altra persona per correggere la glicemia (15). Molti eventi d'ipoglicemia severa sono singoli episodi causati da errori di dosaggio d'insulina, esercizio fisico, e alcol. In alcuni casi però gli episodi sono imprevedibili, non possono essere facilmente spiegati o impediti, e, di conseguenza, hanno un significativo impatto negativo sulla salute e la qualità della vita. Tra le persone con diabete di tipo 1, 4-10% di tutti i decessi sono attribuiti a ipoglicemia severa (16, 17), e il rischio di morte a 5 anni dopo un episodio d'ipoglicemia severa è aumentata di 3,4 volte (18). I criteri d'ipoglicemia problematica includono due o più episodi d'ipoglicemia severa non giustificata negli ultimi 12 mesi o un episodio d'ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi associata alla mancanza di capacità di percepire i sintomi dell'ipoglicemia, estrema labilità glicemica, o grande paura e comportamenti disadattivi. Un algoritmo di trattamento a quattro stadi è stato recentemente proposto per "ipoglicemia problematica". Tutti i pazienti con ipoglicemia problematica dovrebbero essere sottoposti a programmi di formazione strutturati e specifici per l'ipoglicemia (fase 1). Obiettivi del trattamento glicemico e ipoglicemia devono essere personalizzati e rivalutati ogni 3-6 mesi. Se gli obiettivi non sono soddisfatti, si deve aggiungere una strategia di approccio con tecnologia come l'infusione continua sottocutanea d'insulina o monitoraggio continuo della glicemia (fase 2). Per i pazienti che mantengono l'ipoglicemia problematica, infusori d'insulina con sistemi di sospensione automatizzata devono essere presi in considerazione (fase 3). Per i pazienti in cui l'ipoglicemia problematica persiste, ITA o PTA devono essere considerati (fase 4). Poiché PTA (19) e ITA (20) sono entrambi efficaci nel prevenire l'ipoglicemia grave, l'opzione di trattamento ottimale richiederà la discussione individualizzata di molteplici fattori. Se il paziente non ha malattia renale, la scelta tra ITA e PTA dovrebbe essere fatta insieme con i pazienti, secondo le aspettative, le condizioni psicologiche e la propensione al rischio. L'onere

degli eventi avversi correlati alla procedura, che è nettamente superiore per i PTA che per ITA, deve essere attentamente ponderata e il paziente deve essere raccomandato per l'indicazione più adatta e nei centri con le migliori competenze. I pazienti più impegnativi sono quelli con ipoglicemia problematica e concomitante disfunzione renale. Se la disfunzione renale è limitata alla presenza di una microalbuminuria è ragionevole procedere ad un trapianto (ITA o PTA). Viceversa in presenza di macroproteinuria, i risultati sono meno certi e ITA o PTA devono essere considerati alla luce della possibilità che i farmaci immunosoppressori possano accelerare il declino della funzione renale. Un particolare sottogruppo è rappresentato da pazienti con ipoglicemia problematica con malattia renale cronica in uno stadio intermedio (III e IV). Nei pazienti in stadio III (GFR 30-60) PTA o ITA può essere tranquillamente e ragionevolmente proposto una volta assicurato che un potenziale donatore vivente di rene è disponibile, utile in caso di progressione della malattia renale. Nei pazienti in stadio IV (GFR 15-30) SPK può essere proposto se le equazioni di rischio per prevedere insufficienza renale (21) è in grado di prevedere in anticipo la rapida progressione della malattia renale all'ultimo stadio.

RISULTATI CLINICI TRAPIANTO DI PANCREAS

Dal 1966 al 2012, >42.000 trapianti di pancreas sono stati eseguiti in tutto il mondo (Registro Internazionale Pancreas Transplant, IPTR), la maggioranza dei quali ha riportato il diabete come malattia di base (oltre il 90% diabete di tipo 1) (2,22). La modalità più utilizzata del trapianto di pancreas è stata SPK (75%), seguita da PAK (12%), e PTA (7%). Il numero di trapianti di pancreas è cresciuto fino al 2004, e da allora, è gradualmente diminuita (23, 24). I tassi di sopravvivenza dei pazienti hanno continuato a migliorare nel tempo in tutte e tre le categorie, raggiungendo il 96% a 1 anno e 80% a 5 anni post-trapianto (2). La sopravvivenza del trapianto (definita come insulina indipendenza) anche se migliorata in modo significativa nel corso del tempo in tutte e tre le categorie, rimane più alta con il trapianto SPK. I tassi di sopravvivenza del trapianto a 1 anno sono stati 89% (SPK), 86% (PAK) e il 82% (PTA). I dati a 5 anni sono stati 71% (SPK), 65% (PKT) e 58% (PTA). L'emivita stimata (funzione 50%) dei trapianti pancreas è di 14 anni (SPK), 7 anni (PAK) e 7 anni (PTA).

Figura 1 ♦ Trapianti di pancreas/isole - Anni 1992-2015



Fonte dati: Report Centro Nazionale Trapianti (CNT). Dati definitivi al 31/12/2015

RISULTATI CLINICI TRAPIANTO D'ISOLE

Si stima che più di 1.400 trapianti d'isole sono stati eseguiti in tutto il mondo fino a ora. Anche se il trapianto d'isole è ancora considerato una procedura sperimentale in alcuni paesi (in Italia è riconosciuta ma non rimborsata dal SSN), diversi paesi tra cui il Canada, il Regno Unito, la Svizzera l'ha incluso negli standard di cura del paziente. Negli Stati

Tabella 1 ♦ Pancreas utilizzati per trapianto di organo in toto in pazienti con diabete negli ultimi 3 anni.

Regione	Città	Centro	2015			2014			2013			TOT			TOT
			P	P+R	Altre	P	P+R	Altre	P	P+R	Altre	P	P+R	Altre	
Abruzzo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Basilicata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Calabria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Campania	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Emilia-Romagna	Parma	AZIENDA OSPEDALIERA DI PARMA	0	0	0	0	3	0	0	2	0	0	5	0	5
	Bologna	S.ORSOLA-MALPIGHI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Friuli -Venezia Giulia	Udine	AZIENDA OSPEDALIERA "S. M. MISERICORDIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lazio	Roma	AZ. OSP. SAN CAMILLO - FORLANINI	0	5	0	0	1	0	0	2	0	0	8	0	8
	Roma	POLICLINICO UMBERTO I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liguria	Genova	AZ. OSP. OSPEDALE S. MARTINO E CL. INIV. CONV	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	3	0	3
Lombardia	Bergamo	OSPEDALI RIUNITI - BERGAMO	0	0	1	0	0	0	0	3	3	0	3	4	7
	Varese	OSPEDALE DI CIRCOLO E FONDAZIONE MACCHI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Milano	IRCCS S. RAFFAELE	9	5	0	4	6	0	7	7	0	20	18	0	38
	Milano	OSPEDALE CA' GRANDA - NIGUARDA	1	5	0	1	1	0	2	2	0	4	8	0	12
Marche	Ancona	PRESIDIO OSPEDALIERO UMBERTO I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Molise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piemonte	Torino	OSP. S. GIOV. BATTISTA MOLINETTE	0	0	1	2	2	0	1	4	0	3	6	1	10
Prov. Auton. Bolzano/Trento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Puglia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sardegna	Cagliari	AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTZU	1	0	0	3	4	0	0	4	0	4	8	0	12
Sicilia	Catania	AZIENDA POLICLINICO UNIV. DI CATANIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Palermo	Is.Me.T.T.	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	3	0	3
Toscana	Pisa	A.O.U. PISANA	4	5	0	4	4	0	2	7	0	10	16	0	26
Umbria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veneto	Padova	AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA	2	8	0	0	7	0	0	9	0	2	24	0	26
TOT			18	29	3	14	29	0	12	43	3	44	101	6	151

Dati ottenuti da Centro Nazionale Trapianti (CNT)

Uniti, due studi finanziati dal National Institutes of Health sono in corso per ottenere una domanda di licenza biologica (BLA) dalla Food and Drug Administration (FDA) (20). Dalla pubblicazione del protocollo di Edmonton, i risultati del trapianto d'isole sono sostanzialmente migliorati, e secondo il recente rapporto del registro internazionale CTR il tasso d'indipendenza dopo infusione (ITA e IAK) è del 66% a 1 anno e 44% a 3 anni (Barton et al., 2012), con risultati migliori nei centri più esperti che si assesta intorno a insulino indipendenze >50% a 5 anni dal trapianto (6,25-29). Se si considera la durata della funzione del trapianto misurata come livelli di C-peptide ≥ 0.3 ng/mL, indipendentemente dall'insulino-indipendenza, circa l'80% dei pazienti trapiantati hanno una persistente funzione a 5 anni dall'infusione (30,31). È importante rilevare che la presenza della sopravvivenza del trapianto definito da C-peptide $> 0,3$ ng/mL, è in grado di proteggere il paziente dall'ipoglicemia severa (32), e questo effetto persiste per anni anche dopo la perdita funzionale. I dati disponibili sugli episodi d'ipoglicemia severa nei pazienti trapiantati d'isole, a prescindere dalla funzionalità del trapianto, mostra che 90% dei pazienti è rimasto libero da gravi eventi ipoglicemici durante i 5 anni di follow-up (30,32).

ATTIVITÀ TRAPIANTOLOGICA IN ITALIA

L'attività di utilizzo dei pancreas a scopo di trapianto può essere derivata dai dati del Centro Nazionale Trapianti (<http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntStatistiche.jsp?area=cnt-generale&menu=menuPrincipale&label=datdoc&titolo=1111&etichetta=>) riassunti nella figura 1. I dati fanno riferimento al periodo 1992-2015 e riportano il numero di pancreas allocati per trapianto nelle diverse categorie. Da sottolineare che il numero di pancreas non significa necessariamente numero di nuovi pazienti poiché nel caso del trapianto di pancreas può trattarsi anche di un ritrapianto e nel caso del trapianto di isole è frequente che più di un pancreas sia necessario per ottenere un numero di isole sufficiente per l'infusione.

SITUAZIONE TRAPIANTO DI PANCREAS IN ITALIA

I centri registrati per il trapianto di pancreas presso il Centro Nazionale Trapianti sono in totale 17 (<http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntCentriTrapianti.jsp?id=6&area=cnt-generale&menu=menuPrincipale&sotmenu=istituzioni&label=mpi>). Il totale dei trapianti effettuati negli ultimi tre anni è stato di 151, di cui 101 trapianti di rene e pancreas, 44 di pancreas solitario e 6 di pancreas in altre combinazioni (in genere fegato). Dei 17 centri 6 non hanno riportato attività trapiantologica negli ultimi tre anni, e solo 6 hanno avuto un numero di interventi uguale o superiore a 10 in tre anni. L'attività dei centri è riportata in Tabella 1.

SITUAZIONE TRAPIANTO DI ISOLE IN ITALIA

I centri certificati di processazione e distribuzione di isole pancreatiche in Italia sono 2 (<http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntDettaglioMenu.jsp?id=192&area=cnt-tessuti&menu=menuPrincipale&sotmenu=istituzioni&label=mti>; ultimo accesso 2 marzo 2016): Islet Processing Facility, Diabetes Research Institute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; Unità Processazione Isole Pancreatiche, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Grande, Milano.

Il totale dei pancreas utilizzati per il trapianto di isole negli ultimi tre anni è stato di 61. L'attività dei due centri è riportata in Tabella 2.

Tabella 2 ♦ Pancreas utilizzati per trapianto di isole in pazienti con diabete negli ultimi 3 anni.

	2015	2014	2013	TOT
AO Ospedale Niguarda	6	6	3	15
IRCCS Ospedale San Raffaele	9	16	21	46
TOT	15	22	24	61

BIBLIOGRAFIA

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 935.
2. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 555-562.
3. Jahansouz C, Kumer SC, Ellenbogen M, Brayman KL. Evolution of beta-Cell Replacement Therapy in Diabetes Mellitus: Pancreas Transplantation. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 395-418.
4. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, Pfammatter T, Kron P, de Rougemont O, Mueller T, Zuellig RA, Spinas GA, Gerber PA. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2015; 38: 752-759.
5. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zuellig R, Pfammatter T, Wuthrich R, Weber M, Spinas GA, Lehmann R. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia* 2008; 51: 110-119.
6. Maffi P, Scavini M, Soggi C, Piemonti L, Caldara R, Gremizzi C, Melzi R, Nano R, Orsenigo E, Venturini M, Staudacher C, Del Maschio A, Secchi A. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 44-50.
7. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, Posselt AM. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients With Type 1 Diabetes. *Am J Transplant* 2016; 16: 518-526.
8. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71: 82-90.
9. Robertson P, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S105.
10. Voulgari C, Pagoni S, Paximadas S, Vinik AI. „Brittleness“ in diabetes: easier spoken than broken. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 835-848.
11. Voulgari C, Tentolouris N. Brittle Diabetes: A Contemporary Review of the Myth and Its Realization. In: Rigobelo EC, ed. *Diabetes - Damages and Treatments: InTech, Chapters* 2011.
12. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38: 1016-1029.
13. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 711-722.
14. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-1395.
15. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-1249.
16. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49: 298-305.
17. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C, McKinney PA. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 922-926.
18. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897-1901.
19. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care* 2013; 36: 2440-2447.
20. Markmann JF. Isolated Pancreatic Islet Transplantation: A Coming of Age. *Am J Transplant* 2016; 16: 381-382.
21. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, Chodick G, Collins AJ, Djurdjev O, Elley CR, Evans M, Garg AX, Hallan SI, Inker LA, Ito S, Jee SH, Kovesdy CP, Kronenberg F, Heerspink HJ, Marks A, Nadkarni GN, Navaneethan SD,

- Nelson RG, Titze S, Sarnak MJ, Stengel B, Woodward M, Iseki K. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *Jama* 2016; 315: 164-174.
22. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 6-16.
 23. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant* 2015; 15 Suppl 2: 1-20.
 24. Gruessner AC, Gruessner RW. Declining numbers of pancreas transplantations but significant improvements in outcome. *Transplant Proc* 2014; 46: 1936-1937.
 25. Vantyghem MC, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, Sergent G, Defrance F, Gmyr V, Declerck N, Raverdy V, Vandewalle B, Pigny P, Noel C, Pattou F. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 2009; 32: 1473-1478.
 26. Vantyghem MC, Defrance F, Quintin D, Leroy C, Raverdi V, Prevost G, Caiazzo R, Kerr-Conte J, Glowacki F, Hazzan M, Noel C, Pattou F, Diamenord AS, Bresson R, Bourdelle-Hego MF, Cazaubiel M, Cordonnier M, Delefosse D, Dorey F, Fayard A, Fermon C, Fontaine P, Gillot C, Haye S, Le Guillou AC, Karrouz W, Lemaire C, Lepeut M, Leroy R, Mycinski B, Parent E, Siame C, Sterkers A, Torres F, Verier-Mine O, Verlet E, Desailoud R, Durrbach A, Godin M, Lalau JD, Lukas-Croisier C, Thervet E, Toupance O, Reznik Y, Westeel PF. Treating diabetes with islet transplantation: Lessons from the past decade in Lille. *Diabetes Metab* 2014; 40: 108-119.
 27. Bellin MD, Kandaswamy R, Parkey J, Zhang HJ, Liu B, Ihm SH, Ansite JD, Witson J, Bansal-Pakala P, Balamurugan AN, Papas KK, Sutherland DE, Moran A, Hering BJ. Prolonged insulin independence after islet allotransplants in recipients with type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8: 2463-2470.
 28. Shapiro AT, Imes S, Koh A, Kin T, O’Gorman D, Malcolm A, Dinyari P, Owen R, Kneteman RN, Bigam DL, Calne RY, Senior PA, Roep BO. Five-Year Results of Islet-Alone Transplantation Match Pancreas-Alone Transplantation with Alemtuzumab, Tac/MMF, with Strong Suppression of Auto and Alloreactivity. Paper presented at: 13th World Congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA) 2011; Prague.
 29. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, Sutherland DE, Alejandro R, Hering BJ. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2012; 12: 1576-1583.
 30. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, Oberholzer J, Odorico JS, Garfinkel MR, Levy M, Pattou F, Berney T, Secchi A, Messinger S, Senior PA, Maffi P, Posselt A, Stock PG, Kaufman DB, Luo X, Kandeel F, Cagliero E, Turgeon NA, Witkowski P, Naji A, O’Connell PJ, Greenbaum C, Kudva YC, Brayman KL, Aull MJ, Larsen C, Kay TW, Fernandez LA, Vantyghem MC, Bellin M, Shapiro AM. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care* 2012; 35: 1436-1445.
 31. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
 32. Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, Shapiro AM. Reduced fear of hypoglycemia in successful islet transplantation. *Diabetes Care* 2004; 27: 624-625.

Ricoveri per complicanze acute

Flavia Carle^{1,2}, Marco Galadini¹, Edlira Skrami², Lucia Lispi¹

*Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma¹;
Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Università Politecnica delle Marche²*

Come evidenziato in diversi capitoli di questo libro, il diabete rappresenta un importante problema di sanità pubblica presente in molti Paesi del Mondo, in continuo aumento, caratterizzato da un elevato ricorso ai servizi sanitari e da conseguenti ingenti costi, sia in termini economici che di impatto sulla comunità sociale. Le stime internazionali evidenziano come l'8,5% della popolazione adulta europea sia affetta da diabete e come, a livello mondiale, i costi associati alla prevenzione e cure per questa patologia ammontino per l'anno 2015 a circa 673 miliardi di dollari americani (US\$) (1). La cronicità e la complessità della patologia determinano la necessità che l'assistenza al paziente diabetico sia erogata attraverso una rete di servizi integrati finalizzati alla cura della patologia e alla prevenzione e cura delle sue complicanze. È atteso che un buon coordinamento delle attività dei servizi della rete determini un miglioramento degli esiti di salute e una riduzione del ricorso alle cure ospedaliere.

Le complicanze croniche del diabete dipendono, oltre che dal compenso metabolico a lungo termine, in maniera rilevante dal controllo dei fattori di rischio fortemente associati allo stile di vita, come l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, l'obesità. Le complicanze acute (come chetoacidosi, iperosmolarità e coma) sono strettamente associate al controllo metabolico e, nella quasi totalità dei casi, conseguono a carenze organizzative assistenziali. Il coma chetoacidotico/ iperosmolare all'esordio della malattia è indice di un ritardo diagnostico, imputabile in parte alla scarsa conoscenza della sintomatologia associata alla malattia nella popolazione generale, soprattutto nell'età giovanile. Nelle persone con diabete noto, invece, il ricorso all'ospedalizzazione per complicanze acute è un forte indicatore di inadeguatezza della risposta assistenziale erogata a livello territoriale (2, 3, 4).

I ricoveri per complicanze acute del diabete costituiscono un indicatore di qualità dell'assistenza utilizzato a livello internazionale che può fornire utili elementi per valutare l'assistenza territoriale a livello nazionale e regionale, e per confrontare diverse strategie organizzative assistenziali (5-7).

L'obiettivo del presente capitolo è quello di analizzare l'andamento dei ricoveri per complicanze acute del diabete utilizzando l'indicatore così come definito a livello internazionale e nazionale per la valutazione dell'assistenza (6, 8).

Dall'archivio nazionale delle schede di dimissione ospedaliera, residente presso il Ministero della salute, sono state estratte tutte le dimissioni da strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate negli anni 2001-2014, con diagnosi principale di diabete con chetoacidosi (ICD9-CM 250.1x), diabete con iperosmolarità (ICD9-CM 250.2x), diabete con altri tipi di coma (ICD9-CM 250.3x). Sono state escluse le dimissioni relative a gravidanza, parto e puerperio (MDC 14) e quelle relative a malattie e disturbi del periodo neonatale (MDC15). Sono state considerate tutte le dimissioni per acuti di pazienti residenti in Italia.

La diagnosi principale di dimissione rappresenta la condizione patologica, identificata alla fine del ricovero, che risulta essere la principale responsabile del bisogno di trattamento e/o di indagini diagnostiche e che ha quindi richiesto il maggior impiego di risorse durante il ricovero ospedaliero. Le diagnosi secondarie sono quelle condizioni che coesistono

al momento del ricovero o che si sviluppano in seguito a tale momento e che influenzano il trattamento ricevuto e/o la durata della degenza; attualmente all'interno della scheda di dimissione ospedaliera non è possibile distinguere le patologie presenti al momento del ricovero da quelle insorte durante la permanenza in ospedale.

Allo scopo di individuare i ricoveri causati dalla comparsa di una complicanza acuta del diabete, sono state considerate solo le dimissioni in cui tale patologia era riportata in diagnosi principale, in accordo con le modalità di calcolo dell'indicatore a livello internazionale.

Per ogni anno sono stati calcolati i tassi di dimissione sulla popolazione residente, standardizzati per età e genere sulla popolazione italiana del Censimento 2001 (fonte ISTAT), e specifici per età. L'andamento temporale è stato analizzato attraverso un modello di regressione multipla di Poisson (variabili indipendenti: anno, genere, età, regione di residenza), stimando la variazione media annuale e il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

Nel periodo 2001-2014 sono state individuate 119967 dimissioni per complicanze acute del diabete, di cui l'83% in regime di ricovero ordinario (Tabella 1); il tasso di dimissione standardizzato per genere ed età presenta un decremento medio annuale del -6,7% (IC95%: -6,6%, -6,8%; $p < 0.001$), passando da un valore di 22,9 per 100.000 residenti nel 2001 a 7,5 per 100.000 residenti nel 2014.

In generale, la diminuzione dei ricoveri ospedalieri è un indicatore di un miglioramento nella gestione dei pazienti e quindi della riduzione della comparsa di complicanze acute. È interessante notare che il decremento è più evidente per le dimissioni in regime diurno rispetto a quelle in regime ordinario; questo andamento può essere interpretato come il risultato di un progressivo trasferimento verso il territorio della quota di domanda di assistenza relativa a una condizione patologica acuta ma non così grave da richiedere di più di un giorno in ospedale; è ipotizzabile che in questi casi il ricorso all'ospedale avvenga in assenza di un'adeguata offerta di servizi sanitari alternativi e più appropriati.

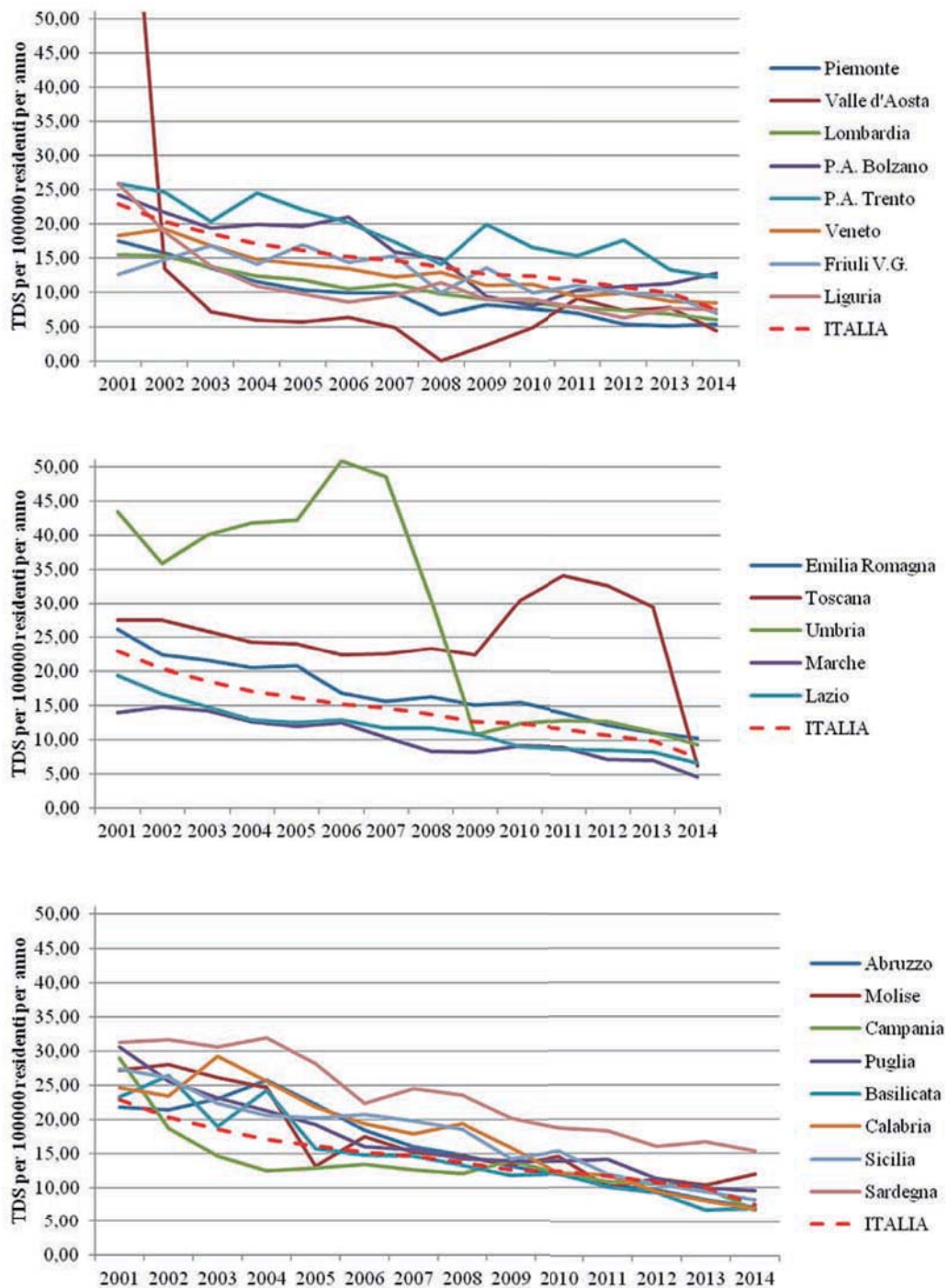
Come noto, il Servizio Sanitario Nazionale italiano è caratterizzato da una parte da una forte decentralizzazione verso le Regioni delle responsabilità in materia di programmazione sanitaria ed erogazione dell'assistenza, e dall'altra individua nello Stato il garante dell'equità dell'assistenza sanitaria a tutti i cittadini, indipendentemente dal luogo di residenza o di cura; queste peculiarità hanno generato e continuano a generare un'importante eterogeneità all'interno del territorio italiano che riflette la presenza di modelli organizzativi e strategie diverse da Regione a Regione.

A conferma di ciò, la Figura 1 evidenzia come il decremento del tasso di dimissione sia presente in tutte le Regioni ma con andamenti e intensità molto diversi; la regione con il massimo decremento sull'intero periodo, escludendo la Valle

Tabella 1 ♦ Tasso di dimissione per complicanze acute del diabete per regime di ricovero (standardizzato per genere ed età per 100.000 residenti per anno - TDS), anni 2001-2014.

Anno	REGIME ORDINARIO		REGIME DIURNO		TOTALE	
	N. dimissioni	TDS	N. dimissioni	TDS	N. dimissioni	TDS
2001	10.239	18,18	2.693	4,74	12.932	22,91
2002	9.632	17,12	1.777	3,13	11.409	20,25
2003	9.049	15,56	1.691	2,95	10.740	18,50
2004	8.164	14,16	1.645	2,87	9.809	17,03
2005	7.951	13,48	1.549	2,68	9.500	16,16
2006	7.376	12,35	1.617	2,79	8.993	15,15
2007	7.183	11,91	1.553	2,68	8.736	14,59
2008	6.806	11,17	1.425	2,44	8.231	13,61
2009	6.445	10,45	1.234	2,10	7.679	12,54
2010	6.288	10,10	1.323	2,26	7.611	12,36
2011	5.647	9,01	1.519	2,59	7.166	11,60
2012	5.244	8,55	1.211	2,13	6.455	10,68
2013	4.960	8,03	1.043	1,84	6.003	9,88
2014	4.472	7,12	231	0,39	4.703	7,50

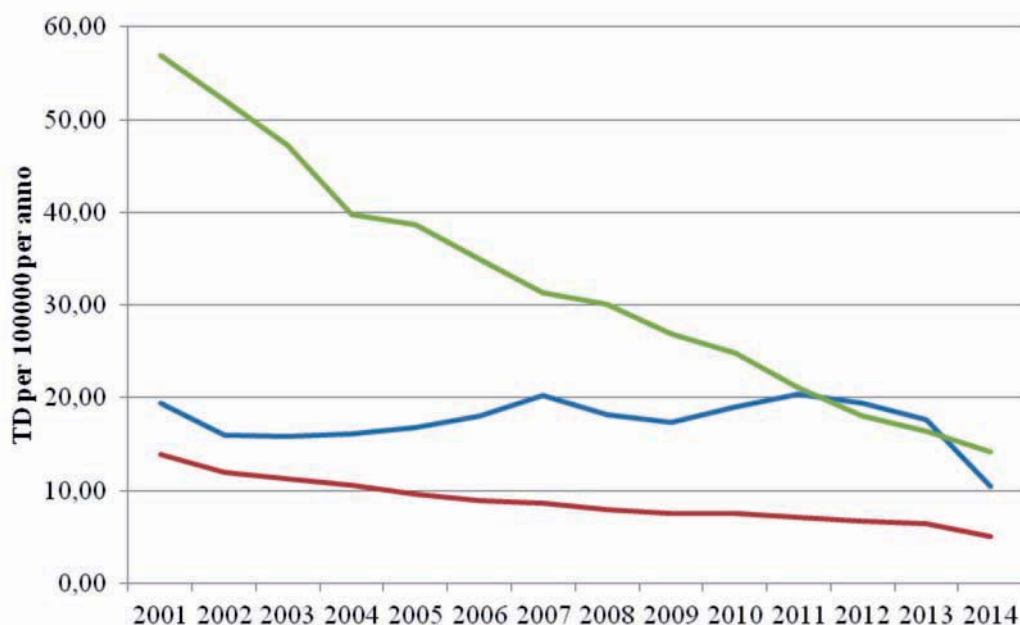
Figura 1 ♦ Tasso di dimissione per complicanze acute del diabete per regione (standardizzato per genere ed età per 100.000 residenti per anno - TDS), anni 2001-2014.



d'Aosta, è l'Umbria (-10.6%; IC95%: -9.8%, -11.3%, $p < 0.001$), mentre quella con il minimo decremento è la Toscana (-1.8%; IC95%: -1.3%, -2.2%, $p < 0.001$). Entrambe le regioni presentano all'interno del periodo andamenti particolari che suggeriscono la necessità di approfondire l'analisi in tutte le regioni allo scopo di individuare i determinanti dei trend osservati e di confrontare strategie organizzative assistenziali diverse.

La Figura 2 evidenzia come la classe di età inferiore a 15 anni sia caratterizzata da un decremento del tasso di dimissioni

Figura 2 ♦ Tasso di dimissione per complicanze acute del diabete (TDS) per età, variazione percentuale media annuale (regressione di Poisson), anni 2001-2014.



classi di età	Variazione percentuale media annuale	IC95%	p
0-14 anni	-0,40	-0.06 ; -0.74	0,0214
15-64 anni	-6,28	-6.06 ; -6.49	<0.001
>64 anni	-9,63	-9.43 ; -9.83	<0.001

per complicanze acute inferiore rispetto alle altre due classi di età, mantenendo negli anni valori più elevati rispetto alla classe di età 15-64 anni. Il trend temporale sembra evidenziare un miglioramento della gestione della patologia soprattutto nella popolazione anziana, mentre permane la necessità di interventi importanti nella popolazione giovanile rivolti a migliorare la capacità diagnostica. L'andamento descritto si osserva anche nelle singole regioni, pur permanendo l'eterogeneità dei valori dei tassi (dati non riportati).

Nel periodo considerato il 3,5% delle dimissioni per complicanze acute ha avuto come esito il decesso (Tabella 2). La maggior parte dei decessi si osserva nei ricoverati con più di 64 anni (92%, 3.850/4.169) dove la percentuale sulle dimissioni sale al 7,4% mentre nelle altre due classi di età è inferiore all'1%. Non si osservano variazioni temporali d'interesse.

Nella Tabella 3 è riportata la remunerazione teorica dei ricoveri per complicanze acute del diabete, stimata sulla base dell'ipotesi che ogni ricovero sia remunerato in ogni regione secondo i valori delle tariffe di riferimento nazionali e la casistica sia raggruppata secondo il sistema di classificazione DRG. Pertanto, i valori riportati non coincidono con i costi effettivamente sostenuti per l'assistenza ospedaliera.

Nel corso degli anni, la classificazione DRG e le tariffe nazionali sono state aggiornate attraverso specifici atti normativi, come indicato nella Tabella 3; ciò rende poco informativo il calcolo del trend sull'intero periodo esaminato, mentre suggerisce di confrontare tra loro i valori degli anni in cui era vigente lo stesso atto normativo.

Tabella 2 ♦ Mortalità intraospedaliera nei ricoveri per complicanze acute del diabete per età, anni 2001-2014.

Classi di età	0-14 anni			15-64 anni			≥65 anni			TOTALE		
	Decessi		Dimissioni	Decessi		Dimissioni	decessi		Dimissioni	decessi		Dimissioni
anno	n.	%	n.	n.	%	n.	n.	%	n.	n.	%	n.
2001	0	0,00	1580	31	0,59	5293	435	7,18	6059	466	3,60	12932
2002	0	0,00	1296	32	0,70	4568	364	6,56	5545	396	3,47	11409
2003	1	0,08	1290	32	0,74	4300	432	8,39	5150	465	4,33	10740
2004	1	0,08	1318	21	0,52	4069	281	6,35	4422	303	3,09	9809
2005	2	0,14	1389	26	0,70	3705	310	7,04	4406	338	3,56	9500
2006	1	0,07	1497	27	0,78	3449	263	6,50	4047	291	3,24	8993
2007	0	0,00	1686	21	0,63	3356	276	7,47	3694	297	3,40	8736
2008	0	0,00	1527	19	0,61	3107	257	7,14	3597	276	3,35	8231
2009	2	0,14	1463	24	0,81	2972	258	7,95	3244	284	3,70	7679
2010	1	0,06	1616	21	0,71	2966	221	7,30	3029	243	3,19	7611
2011	0	0,00	1731	23	0,81	2842	224	8,64	2593	247	3,45	7166
2012	0	0,00	1616	10	0,38	2609	208	9,33	2230	218	3,38	6455
2013	0	0,00	1474	13	0,53	2466	163	7,90	2063	176	2,93	6003
2014	1	0,11	880	10	0,51	1977	158	8,56	1846	169	3,59	4703
Totale	9	0,04	20363	310	0,65	47679	3850	7,41	51925	4169	3,48	119967

Tabella 3 ♦ Remunerazione teorica dei ricoveri per complicanze acute del diabete.

Anno	0-14 anni		15-64 anni		≥65 anni		TOTALE		Riferimenti normativi
	Totale euro	Media per ricovero euro	Totale euro	Media per ricovero euro	Totale euro	Media per ricovero euro	Totale euro	Media per ricovero euro	
2001	2.658.276	1682	10.187.973	1925	14.600.312	2410	27.446.561	2.122	ex d.m. 30/06/1997
2002	2.095.800	1617	8.991.140	1968	13.428.311	2422	24.515.251	2.149	
2003	2.046.013	1586	8.500.860	1977	12.455.894	2419	23.002.768	2.142	
2004	2.039.127	1547	8.063.498	1982	10.626.132	2403	20.728.756	2.113	
2005	2.198.601	1583	7.299.479	1970	10.498.285	2383	19.996.365	2.105	
2006	2.395.131	1600	6.777.920	1965	9.689.301	2394	18.862.353	2.097	ex d.m.1 2/09/2006
2007	2.619.350	1554	6.742.227	2009	8.980.760	2431	18.342.336	2.100	
2008	2.418.456	1584	6.256.286	2014	8.654.525	2406	17.329.267	2.105	
2009	2.143.167	1465	3.890.432	1309	4.465.294	1376	10.498.893	1.367	Tariffa Unica Convenzionale 2009 (*)
2010	2.170.159	1343	3.860.301	1302	4.209.591	1390	10.240.051	1.345	
2011	2.079.630	1201	4.111.142	1447	3.433.059	1324	9.623.831	1.343	
2012	1.250.469	774	3.118.312	1195	3.109.233	1394	7.478.013	1.158	ex d.m. 18/10/2012
2013	1.182.522	802	3.173.995	1287	2.893.160	1402	7.249.677	1.208	
2014	969.889	1102	2.740.817	1386	2.648.659	1435	6.359.365	1.352	
Totale	28.266.591	1388	83.714.382	1756	109.692.514	2113	221.673.487	1.848	

(*) La Tariffa Unica Convenzionale (TUC) è una tariffa di remunerazione delle prestazioni sanitarie applicata nell'ambito della mobilità sanitaria interregionale, aggiornata e approvata ogni anno dalla Conferenza Permanente delle Regioni e Province Autonome. In assenza di tariffe nazionali per la versione 24 della classificazione DRG introdotta nel 2009, fino al 2012 la valorizzazione dei ricoveri per acuti nelle analisi nazionali è stata condotta utilizzando la TUC.

La remunerazione teorica è calcolata in base alle tariffe e alle regole nazionali, al peso del DRG e alla durata del ricovero e può quindi essere considerata un indice di complessità del ricovero stesso; in quest'ottica un aumento della remunerazione teorica media per ricovero può essere letto come indicatore dell'aumento medio della complessità della casistica ricoverata. Nella Tabella 3 si osserva un incremento della remunerazione media in tutte le classi di età nell'ultimo triennio, incremento che, per la classe di età 15-64 anni, è già apprezzabile nei due trienni precedenti.

I dati riportati nel presente capitolo rappresentano un esempio di come sia possibile utilizzare gli archivi sanitari correnti per la costruzione di indicatori per la valutazione dell'assistenza sanitaria erogata.

È evidente che la validità e solidità degli indicatori dipendono dalla completezza e qualità dei dati, che a loro volta sono incrementate dall'uso dei dati e dalla pubblicazione dei risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Bruno G, Lombardo F. Ricoveri ospedalieri per complicanze acute del diabete in Italia: andamento temporale e variabilità regionali. *Il Diabete in Italia*, Edizioni Minerva Medica, Torino 2012.
3. Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63675. Doi:10.1371/journal.pone.0063675.
4. Chen HF, Wang CY, Lee HY, et al. Short-term case fatality rate and associated factors among inpatients with diabetes ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 15-year period. *Intern Med* 2010; 49: 729-371.
5. AHRQ Quality Indicators. Prevention Quality Indicators Technical Specifications. Version 4.2-2010. Disponibile su: www.qualityindicators.ahrq.gov.
6. Health at a Glance 2015, 2015, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en.
7. Van Loenen T, Faber JM, Westert GP, Van den Berg MJ. The impact of primary care organization on avoidable hospital admissions for diabetes in 23 countries, *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2016, 34: 1, 5-12, Doi: 10.3109/02813432.2015.1132883.
8. Programma Nazionale Esiti 2015. Disponibile su: <http://95.110.213.190/PNEed15/index.php>.

Il diabete in età geriatrica

Edith Angellotti, Michelangela Barbieri, Giuseppe Paolisso

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una delle patologie croniche con maggiore prevalenza tra gli anziani e ciò riflette l'allungamento dell'aspettativa di vita media della popolazione. Purtroppo, la diagnosi, il trattamento e l'individuazione dei target glicemici nel paziente anziano sono più complessi rispetto al paziente adulto. Tale complessità deriva soprattutto dalla eterogeneità del paziente anziano diabetico: accanto agli anziani in buono stato di salute abbiamo anziani affetti da multiple patologie croniche, con uno stato di salute instabile e frequente disabilità, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso aggravati da problematiche di tipo socio-economico (1). Dobbiamo, inoltre, distinguere i diabetici divenuti anziani dagli anziani divenuti diabetici: avendo più complicanze e deficit funzionali, il paziente diabetico che diventa anziano è più a rischio, rispetto all'anziano divenuto diabetico, di sviluppare la cosiddetta sindrome geriatrica, caratterizzata da comorbidità, politerapia, depressione, deterioramento cognitivo, incontinenza urinaria e dolore cronico. Pertanto, l'approccio terapeutico così come i target glicemici devono tenere conto delle comorbidità, dello stato funzionale e della aspettativa di vita, determinando scelte terapeutiche non sempre univoche ed uniformi. La terapia ipoglicemizzante nell'anziano dovrebbe mirare essenzialmente al raggiungimento di un controllo glicemico che eviti le complicanze del diabete sia acute, come l'iperglicemia sintomatica e l'ipoglicemia, che croniche, limitando il rischio di seri effetti collaterali che potrebbero ulteriormente peggiorare la qualità di vita del paziente anziano.

EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE MELLITO NELL'ANZIANO IN ITALIA

Secondo i dati ISTAT in Italia la prevalenza complessiva del diabete noto è pari al 5,5%, ovvero più di 3 milioni di persone sono affette da diabete mellito, due terzi dei quali hanno più di sessantacinque anni (2). La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere un valore di circa il 20% nelle persone di età uguale o superiore a 75 anni (2); nella fascia d'età compresa tra i 65 e i 74 anni, più di un anziano su 10 risulta affetto da diabete mellito, mentre oltre i 75 anni un anziano su 5 ne risulta affetto (2). In base ai dati ISTAT, dal 2002 al 2010 il numero di ultrasessantacinquenni nel nostro Paese è passato da 10 a 12 milioni, e le previsioni per il 2050 suggeriscono che gli anziani potrebbero raggiungere i 22 milioni. Entro 10 anni, si stima che tra gli ultrasessantacinquenni ci saranno quasi due milioni e mezzo di persone affette diabete, spesso associato ad altre patologie croniche degenerative, con un enorme impatto in termini economici, sociali ed assistenziali (3). Una malattia con una tale prevalenza esercita necessariamente un forte impatto anche sulla spesa nazionale: in media ogni paziente diabetico spende 2.600 euro l'anno per le proprie cure, più del doppio rispetto ai concittadini senza diabete incidendo per il 5,61% sulla spesa sanitaria e per lo 0,29% sul Pil (3).

ASPETTI FISIOPATOLOGICI TIPICI DEL PAZIENTE ANZIANO DIABETICO

Il diabete mellito ha una patogenesi molto complessa, al cui sviluppo concorrono sia la ridotta secrezione insulinica che la maggiore resistenza periferica all'insulina (4). È stato dimostrato sia in modelli animali che nell'uomo che con l'avanzare dell'età la secrezione insulinica si riduce progressivamente (4). Tra i fattori tipicamente associati all'invecchiamento che contribuiscono a tale riduzione ricordiamo la perdita della sensibilità della beta cellula pancreatica ai livelli circolanti delle incretine glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP) (5). Accanto alla ridotta secrezione insulinica, nel soggetto anziano si verifica un aumento del grado di insulino-resistenza che si traduce in una ridotta azione insulinica con conseguente aumento della gluconeogenesi epatica e riduzione della utilizzazione di glucosio (6). L'aumento dell'insulino-resistenza nell'anziano è conseguenza delle modifiche antropometriche età dipendenti, delle variazioni età-correlate dello stile di vita, delle modifiche neuro-ormonali e del potenziale effetto iatrogeno. Con l'avanzare dell'età, infatti, si verifica un vero e proprio rimodellamento della composizione corporea con una progressiva riduzione della massa magra accompagnata da un aumento del tessuto adiposo e del contenuto intraepatico ed intramuscolare di trigliceridi (7). Tale redistribuzione dei rapporti tra la massa magra e il tessuto adiposo crea una situazione di alterato equilibrio metabolico, che a sua volta altera l'omeostasi glucidica. Le variazioni dello stile di vita hanno un grosso impatto sul soggetto anziano. Infatti, con il progredire dell'età osserviamo una riduzione significativa del grado di attività fisica, in parte dovuta alla sedentarietà, tipica del soggetto anziano, ma anche alla comorbidità associata ad un grado variabile di disabilità (con relativa riduzione della mobilità) molto frequente nel paziente anziano. Per quanto riguarda le modifiche delle abitudini alimentari, ricordiamo che spesso la dieta nel soggetto anziano è povera di fibre e ricca di grassi saturi e di carboidrati semplici. Per quanto riguarda l'assetto neuro-ormonale, tra le cause della ridotta sensibilità insulinica tipica dell'anziano ricordiamo in modo particolare la riduzione dei valori plasmatici di Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) e di Diidro-Epiandrosterone Solfato (DHEAS). Tuttavia, anche l'età avanzata, la ridotta attività fisica e le variazioni antropometriche esercitano un effetto negativo sui valori di tali livelli ormonali e, di conseguenza, sulla sensibilità insulinica. Sicuramente tra le cause di insulino-resistenza tipiche dell'età geriatrica abbiamo le problematiche iatrogene: l'uso prolungato di farmaci quali i diuretici tiazidici ed i cortisonici può causare importanti alterazioni funzionali dell'omeostasi glucidica che con il passare del tempo ed in soggetti molto anziani possono indurre un diabete clinicamente manifesto.

CARATTERISTICHE CLINICHE PECULIARI DEL PAZIENTE ANZIANO DIABETICO

Gli anziani possono essere distinti in tre categorie in base all'età: anziani giovani di età compresa tra i 65 ed i 75 anni; anziani veri di età compresa tra i 76 e gli 85 anni; grandi anziani di età maggiore di 85 anni. Il paziente anziano presenta caratteri peculiari che condizionano l'approccio terapeutico. Tali peculiarità si riflettono nei termini di cronicità, fragilità e disabilità, che si traducono a loro volta in elevata morbilità e ridotta qualità e aspettativa di vita. Tra gli anziani è estremamente frequente la cosiddetta sindrome clinica da fragilità (Figura 1) che aumenta il rischio di gravi complicanze, di perdita dell'autosufficienza, di istituzionalizzazione e di morte anche per eventi di modesta entità. È importante sottolineare come gli anziani affetti da diabete presentino, rispetto alle altre fasce d'età, il tasso maggiore di amputazioni dell'estremità inferiori degli arti, di infarto del miocardio, di deficit visivo e di compromissione della funzionalità renale. In particolare, i soggetti di età superiore ai 75 anni presentano una maggiore incidenza di tutte le complicanze correlate al diabete rispetto ai pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni. La mortalità per crisi iperglicemiche è significativamente più alta nei soggetti anziani (sebbene sia diminuita in maniera marcata negli ultimi 20 anni) (8). La diagnosi di diabete mellito nel paziente anziano, soprattutto se fragile, molto spesso viene posta in ritardo sia per la presentazione del quadro clinico, spesso atipico, sia per la presenza di patologie concomitanti confondenti. Infatti, spesso nel paziente anziano i sintomi tipici dell'iperglicemia quali glicosuria e polidipsia, si presentano sfumati o addirittura possono essere del tutto assenti (9). È noto che con l'invecchiamento si assiste ad un innalzamento età-dipendente della soglia di filtrazione renale che ovviamente non permette al glucosio di comparire nelle urine quando il valore della glicemia è uguale o di poco superiore a 180 mg/dl. Inoltre, il diabete stesso può accelerare il fisiologico invecchiamento della funzione renale, ulteriormente aggravato dall'uso dei farmaci, causando una progressiva riduzione del filtrato glomerulare (9). Allo stesso modo, nel soggetto anziano si verifica una graduale e significativa riduzione

Figura 1 ♦ Caratteristiche dell'anziano fragile.



della sensibilità dei centri ipotalamici alle variazioni osmotiche; ciò determina una riduzione della sensazione di sete e quindi un ridotto introito di liquidi. Ne consegue che l'anziano diabetico ha un maggior rischio rispetto all'adulto di sviluppare una disidratazione e, quindi, un coma iperosmolare. A causa della presentazione clinica sfumata, il diabete mellito nell'anziano il più delle volte viene diagnosticato in ritardo o si manifesta direttamente con le complicanze cardiovascolari maggiori, quali infarto del miocardio o ictus cerebrali. Sebbene la retinopatia diabetica sia più comune tra gli anziani con diabete di lunga durata, non sono state evidenziate grosse differenze in termini di prevalenza per quanto riguarda le malattie cardiovascolari o la neuropatia periferica in base all'età di insorgenza del diabete (8). Le stesse complicanze hanno una presentazione clinica e un'evoluzione diversa nel paziente anziano rispetto al giovane/adulto. Molto frequente nell'anziano è l'ipotensione ortostatica che può promuovere il verificarsi di cadute con conseguente peggioramento della disabilità. È stato dimostrato anche uno stretto rapporto tra iperglicemia e deficit cognitivo: l'iperglicemia può avere un effetto negativo sul sistema nervoso centrale, sia sulle capacità cognitive che esecutive, probabilmente a causa di un accumulo dei prodotti di glicosilazione a livello cerebrale, con conseguente danno neuronale, e della stessa resistenza all'insulina (10, 11). A sua volta, il deficit cognitivo può interferire notevolmente nella strategia terapeutica del diabete, inducendo una riduzione della compliance alle raccomandazioni dietetiche ed ai trattamenti farmacologici prescritti (12). Un altro aspetto molto importante da considerare è il fatto che il continuo aumento della prevalenza del diabete e l'allungamento dell'aspettativa di vita media si traduce in un incremento delle complicanze a lungo termine che si associano a tale malattia. In aggiunta alle classiche complicanze cardiovascolari e neuropatiche è necessario quindi considerare tra le complicanze tardive di questa malattia anche la disabilità, le cadute e la fragilità, tutte condizioni che possono avere un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e che possono rappresentare un nuovo ed ulteriore problema per il clinico e per il sistema sanitario nazionale.

IPOGLICEMIA NEL PAZIENTE DIABETICO ANZIANO

Il notevole impatto sociale, economico ed assistenziale del diabete mellito è principalmente conseguenza delle complicanze croniche ad esso associate; queste, tuttavia, potrebbero essere prevenute mediante il raggiungimento ed il mantenimento di un controllo metabolico adeguato (3). Purtroppo tali misure terapeutiche aumentano il rischio di ipoglicemie, che rappresentano la complicanza più frequente della terapia ipoglicemizzante nel soggetto diabetico anziano (Figura 2), e un notevole ostacolo al raggiungimento del target glicemico ideale. Gli ultrasessantacinquenni presentano un tasso di ospedalizzazioni in emergenza per eventi ipoglicemici doppio rispetto alla popolazione generale di soggetti diabetici (8). L'ipoglicemia si accompagna di solito ad un quadro clinico caratterizzato da palpitazioni, tremore, sudorazione, difficoltà di concentrazione, vertigini, aumentato senso di fame, visione offuscata, confusione, difficoltà nei movimenti. Essa presenta importanti ripercussioni a livello del sistema nervoso centrale: infatti, la riduzione del trasporto di glucosio attraverso la barriera ematoencefalica che si determina quando la glicemia raggiunge valori inferiori a 55-60 mg/dl favorisce l'instaurarsi di una condizione nota come neuroglicopenia (13). Questa si traduce in diversi gradi di alterazioni cognitive che vanno da un semplice rallentamento dei riflessi fino a profonde alterazioni del sensorio, che possono indurre disturbi comportamentali fino a convulsioni e coma ipoglicemico. Nelle persone con diabete di lunga durata, soprattutto se anziane, le manifestazioni più severe possono però insorgere senza essere precedute dalla classica sintomatologia (3). L'invecchiamento è un processo che si accompagna a cambiamenti anatomici, strutturali e funzionali a carico di diversi tessuti, organi e apparati. In particolare, il rene è uno degli organi più vulnerabili all'invecchiamento, a causa dell'esteso letto arterioso e capillare che nel soggetto anziano spesso è colpito da arteriosclerosi, dal danno vascolare secondario a patologie croniche come diabete ed ipertensione, ma anche a infezioni o disordini immunologici e, soprattutto, dall'effetto nefrotossico di molti farmaci. Il rene anziano presenta una ridotta riserva funzionale (14), responsabile dell'alterata farmaco-cinetica e farmaco-dinamica di diversi farmaci, tra cui gli ipoglicemizzanti, escreti principalmente per via renale. Di conseguenza il paziente anziano diabetico è più esposto a eventi ipoglicemici. Anche le modificazioni età correlate delle abitudini alimentari (come l'irregolarità dei pasti o della quantità degli stessi) possono ulteriormente aumentare il rischio di ipoglicemie in tale popolazione. Inoltre il declino cognitivo, frequente tra gli anziani, può facilitare l'insorgenza di ipoglicemie dovute

Figura 2 ♦ Rischio di ipoglicemia nel soggetto anziano diabetico.

alla ridotta aderenza alle prescrizioni mediche o ad errori nel dosaggio dei farmaci prescritti (15). Un'altra peculiarità del paziente anziano diabetico è la ridotta percezione delle ipoglicemie e, quindi, una minore capacità di contrastare le stesse (15), per cui anche una ipoglicemia lieve può evolvere in una forma grave o molto grave. Le ipoglicemie possono avere gravi conseguenze sia nell'immediato che a lungo termine con effetti negativi sulla qualità della vita dell'anziano fragile. Nell'anziano fragile con diabete di lunga durata con importante compromissione vascolare e disautonomia, le conseguenze possono essere fatali. Frequenti ipoglicemie si associano ad un maggiore rischio di mortalità cardiovascolare, non solo per un effetto diretto dell'ipoglicemia ma anche per le alterazioni ormonali ed elettrolitiche che rappresentano il tentativo dell'organismo di difendersi dall'ipoglicemia. Episodi di grave ipoglicemia negli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT sono stati associati a un incremento del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non. A conferma di ciò, recenti trials quali UKPDS, ACCORD, VADT e ADVANCE confermano che l'ipoglicemia severa è un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare soprattutto nella popolazione anziana (16). La presenza di ipoglicemia severa, o episodi ripetuti di ipoglicemia meno severa ed eventualmente asintomatici, possono a lungo termine aumentare il rischio di declino cognitivo in pazienti diabetici anziani già a rischio di svilupparlo. L'insieme di tali problematiche rende l'approccio diagnostico-terapeutico del diabete in età geriatrica unico nel suo genere. Infatti, il farmaco antidiabetico ideale per l'anziano dovrebbe avere una buona efficacia per prevenire le complicanze, ma, al tempo stesso, dovrebbe essere scevro da effetti collaterali come le ipoglicemie e da effetti negativi a livello cardiovascolare. Lo sviluppo di farmaci efficaci e allo stesso tempo sicuri rappresenta quindi uno dei principali obiettivi della moderna ricerca farmacologica in ambito diabetologico.

TARGET GLICEMICI NEL PAZIENTE ANZIANO DIABETICO

Le peculiarità legate all'invecchiamento e la mancanza di trials clinici rendono complicata l'identificazione di un obiettivo terapeutico standard. In soggetti diabetici anziani di età avanzata, fragili, con comorbidità, e ridotta aspettativa di vita, si consiglia di perseguire obiettivi glicemici meno stringenti per ridurre il rischio di ipoglicemia ed evitare valori troppo bassi di HbA_{1c}, che si associano ad un maggior rischio di morte cardiovascolare e di demenza (11). Infatti, sono stati proposti obiettivi di HbA_{1c} più stringenti (inferiori a 7%-7,5%) per pazienti autosufficienti, in buone condizioni generali e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; obiettivi meno restrittivi (inferiori a 8,0-8,5%) sono consigliati, invece, per pazienti più fragili con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve. Non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno inferiore a 108 mg/dl e si sconsiglia di intraprendere un trattamento ipoglicemizzante se i valori di glicemia a digiuno non sono stabilmente superiori a 126 mg/dl (16). Recentemente le più importanti società di diabetologia, American Diabetes Association (ADA) e International Diabetes Federation (IDF), hanno raccomandato un approccio diverso, più o meno stringente in base agli aspetti clinici e funzionali. L'IDF, in particolare, divide i pazienti anziani diabetici in tre categorie: 1) funzionalmente indipendenti; 2) funzionalmente dipendenti, a loro volta suddivisi due sottocategorie (fragili secondo i criteri di Fried e dementi); 3) pazienti in fase terminale per i quali è raccomandato semplicemente di evitare l'iperglicemia sintomatica (17). Nel 2011 l'*Institute of Diabetes for Older People* (IDOP) ha emanato le prime linee guida prettamente dedicate al trattamento del diabete in pazienti ultrasettantenni (*European Diabetes Working Party for Older People 2-EDWPOP*); esse raccomandano di effettuare valutazioni annuali dello stato funzionale (globale/fisico, cognitivo, affettivo) utilizzando strumenti quali la valutazione geriatrica multidimensionale, tenendo conto, inoltre, degli aspetti nutrizionali e fornendo anche elementi per la gestione del rischio cardiovascolare e della terapia ipoglicemizzante dei pazienti geriatrici che risiedono nelle case di cura. In sintesi gli aspetti fondamentali da valutare nella gestione della terapia del paziente anziano diabetico sono comorbidità, stato funzionale, aspettativa di vita, rischio iatrogeno e polifarmacoterapia, ricordando che gli obiettivi terapeutici devono essere mirati a mantenere il paziente più a lungo asintomatico, prevenire le complicanze a breve e lungo termine e garantire la qualità della vita (18).

APPROCCIO TERAPEUTICO AL PAZIENTE ANZIANO DIABETICO

Studi clinici hanno dimostrato la necessità di almeno 8-10 anni di buon controllo glicemico per ottenere una riduzione delle complicanze microvascolari associate al diabete (retinopatia e nefropatia). L'ipoglicemia severa o fatale che può spesso insorgere nel paziente anziano affetto da diabete si associa alla durata del diabete, all'età e a un trattamento

insulinico prolungato. È noto che l'ipoglicemia nell'anziano fragile si associa a un maggior rischio di cadute, di deficit cognitivo e di rischio cardiovascolare. È necessaria, quindi, la massima personalizzazione della cura, degli obiettivi glicemici e della scelta dei farmaci. Il rischio di ipoglicemia severa, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume politerapie. La metformina è il farmaco di prima scelta anche nei pazienti anziani, è generalmente ben tollerata e sembrerebbe attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia). Essa è utilizzabile con cautela fino ad una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) di 30 ml/min; si raccomanda di eseguire una valutazione della funzionalità renale al momento della diagnosi, all'inizio del trattamento, a ciascuna variazione terapeutica e periodicamente (16). Tra le sulfoniluree, che sono gravate da un elevato rischio di ipoglicemia, quella da preferire è la gliclazide, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia, mentre si sconsiglia l'utilizzo della glibenclamide. Le glinidi al contrario, hanno un basso rischio di indurre eventi ipoglicemici; tuttavia, la repaglinide non è raccomandata nei pazienti con età superiore ai 75 anni. Il pioglitazone non è raccomandato nel paziente anziano diabetico per l'aumentato rischio di scompenso cardiaco, di osteoporosi e per la frequente coesistenza di maculopatia. L'acarbosio può essere somministrato nei pazienti con età maggiore di 75 anni, ma richiede somministrazioni multiple e particolare attenzione nell'aggiustamento del dosaggio; potrebbe pertanto non essere indicato nel paziente anziano (16). Gli inibitori di DPP-4 (gliptine) agiscono inibendo selettivamente l'enzima responsabile della rapida degradazione delle incretine GLP-1 e GIP, prodotte rispettivamente dalle cellule L localizzate a livello dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K presenti nel duodeno, digiuno e ileo, determinandone così l'aumento dei livelli circolanti. GLP-1 e GIP potenziano la sintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (con un minimo rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone (16). Nonostante abbiano dimostrato un controllo glicometabolico leggermente inferiore rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, tali farmaci agiscono prevalentemente riducendo la glicemia postprandiale e sono pertanto gravati da un bassissimo rischio di ipoglicemia. Probabilmente sono tra i pochi farmaci ipoglicemizzanti testati in trials di intervento su pazienti con più di 65 anni (16). Più recentemente il linagliptin, che viene eliminato immodificato per il 90% per via entero-biliare e solo in trascurabile quantità (meno del 5%) per via renale, è stato dimostrato essere utile in tutti gli stadi della insufficienza renale senza riduzione della dose. La praticità d'uso in unica somministrazione e la scarsità di effetti collaterali, soprattutto di crisi ipoglicemiche, rende gli inibitori del DPP-4 particolarmente adatti al trattamento dei pazienti diabetici in età geriatrica con o senza uso di metformina.

Per gli agonisti/analoghi del GLP-1, l'esperienza clinica nei pazienti con età superiore a 75 anni è scarsa. Essi si associano, nell'anziano diabetico, ad un calo ponderale che oltre a non rappresentare un obiettivo terapeutico può, talvolta, essere dannoso. Essi, pertanto, non hanno al momento indicazione per i pazienti con età superiore ai 75 anni e non sono sicuramente adatti per il paziente fragile con meno di 75 anni (16).

Gli inibitori del SGLT2 (gliflozine) costituiscono una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti. Essi aumentano l'escrezione urinaria di glucosio bloccandone il riassorbimento nei tubuli renali. Studi clinici hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità di questi farmaci nei pazienti anziani: in particolare il canagliflozin migliora il compenso glicemico, il peso corporeo e la pressione sistolica ed è generalmente ben tollerato anche nell'anziano (19). Tuttavia, la frequente compromissione della funzionalità renale e/o il trattamento con farmaci anti-ipertensivi, entrambi tipici dell'anziano, aumentano il rischio di peggioramento della funzione renale e di eventi avversi correlati alla deplezione di volume. Pertanto, negli anziani bisogna prestare particolare attenzione alla funzionalità renale e alla deplezione di volume (20), in particolare nei pazienti in età con più di 75 anni.

La terapia insulinica nel soggetto anziano dovrà tenere conto non solo della farmacocinetica dei diversi tipi di insulina ma, soprattutto, della capacità di autogestione della terapia da parte del paziente o dei caregiver. È necessario personalizzare il numero di iniezioni e lo schema terapeutico e valutare attentamente il rischio ipoglicemico, che rimane tra i più alti tra tutti i farmaci anti-diabetici. Purtroppo non sono stati condotti molti studi volti a valutare l'utilizzo dell'insulina esclusivamente in soggetti anziani. La terapia con insulina basale può essere usata per trattare il paziente anziano, tenuto conto della sua efficacia, della semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline pre-miscelate o con analoghi rapidi (16). Le linee guida EDWOP e ITFED suggeriscono di adottare un regime insulinico basale associato o meno a ipoglicemizzanti orali; tale schema risulta più sicuro, in quanto caratterizzato da un minor rischio ipoglicemico rispetto al regime basal-bolus o con insuline premiscelate (18).

CONCLUSIONI

La terapia del diabete nel paziente anziano è complicata dai cambiamenti fisiologici legati all'età, dalla comorbidità e dalla polifarmacoterapia. Pertanto, nei pazienti anziani diabetici gli obiettivi glicemici e le strategie per raggiungerli devono tenere in considerazione la situazione clinica individuale, la valutazione multidimensionale e l'aspettativa di vita. La prevenzione dell'ipoglicemia rappresenta l'obiettivo primario del trattamento ipoglicemizzante, essendo questa la complicanza più frequente e più temuta nel paziente anziano. Tra tutti, gli inibitori del DPP-4 sembrano essere i più efficaci nel raggiungimento del compenso glico-metabolico nel soggetto anziano, soprattutto se fragile, e sono caratterizzati da un basso rischio di ipoglicemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Changes in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1327-1333.
2. Annuario statistico italiano ISTAT 2014. <http://www.istat.it/it/archivio/134686>.
3. Italian Barometer Diabetes Report 2013.
4. Kadowaki T. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models, *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106(4): 459-465.
5. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 284: E7-E12.
6. Meneilly GS, Elliot T. Metabolic alteration in middle ages and elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1498-1499.
7. Abbatecola A, Windham BG, Bandinelli S, et al. Clinical and biochemical evaluation changes over aging. *Cancer Treat Res* 2005; 124: 135-162.
8. Kirkman SM, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halt JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard P, Pratley RE, Swift CS. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2342-2356.
9. Meneilly GS. Diabetes in the elderly. *Med Clin North Am* 2006; 90: 909-923.
10. Fontbonne A, Berr C, Ducimetière P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 366-370.
11. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 2169-2174.
12. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly. Role of incretin therapies. *Drugs Aging* 2008; 25: 913-925.
13. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007, 117: 868-870.
14. Esposito C, Plati A, Mazzullo T, et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol* 2007; 20 (5): 617-625.
15. Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245-254.
16. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=Standard+italiani+per+la+cura+a+del+diabete+mellito+2014.
17. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes, IDF 2013.
18. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus – European Union Geriatric Medicine Society. Accessibile al: http://orquideatech.com/eventmobi/Diabetes2day/DIABET_Guis_clinicas_EDWPOP.pdf.
19. Sinclair A, Bode B, Harris S. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord* 2014; 18: 37.
20. Documento su SGLT-2 inibitori https://www.google.it/?gws_rd=ssl#q=20.%09Documento+su+SGLT2+inibitori.

Disuguaglianze sociali e per etnia nell'assistenza diabetologica

Giulio Marchesini, Luca Montesi

Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Università "Alma Mater", Bologna

Come tutte le malattie croniche a forte impatto sociale, il diabete, nella sua globale espressione clinica dalla prevenzione allo sviluppo delle complicanze, nelle modalità di trattamento e nei costi diretti ed indiretti, risente ampiamente dei principali indici sociali e demografici. Pur mitigati dal sistema universalistico dell'assistenza fornita dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), i "determinanti sociali di salute" esercitano un'influenza sullo stato di salute in rapporto alla posizione occupata da ciascun individuo all'interno della struttura sociale di appartenenza.

Le disuguaglianze sociali di salute vengono quindi misurate studiando la relazione tra gli indicatori di posizione sociale (istruzione, lavoro, reddito, cittadinanza) all'interno di una stessa popolazione e gli indicatori dello stato di salute. In questo processo giocano un ruolo primario anche gli indici demografici, amplificando le disuguaglianze in associazione con le differenze etniche. Al primo gennaio 2014, la popolazione residente in Italia era pari a 60.7 milioni (29.4 maschi e 31.3 femmine). A partire dagli anni 2000, si è registrato un forte incremento demografico dovuto in larga misura ai flussi migratori provenienti da Paesi e forte pressione migratoria (PFPM). A seguito del flusso migratorio, gli stranieri residenti in Italia sono passati infatti da 1.3 milioni del 2001 ad oltre 5 milioni nel 2015, ovvero oltre il 9% della popolazione complessiva (1). Come già molti altri Paesi europei, anche l'Italia è divenuta così un Paese multietnico, ed il SSN si è dovuto per la prima volta confrontare con questi problemi.

I DETERMINANTI SOCIALI DELLA SALUTE

Gli indicatori di posizione sociale sono in grado di influenzare lo stato di salute per sé e per il reciproco effetto che determinano l'uno verso l'altro. In tutta Europa i cittadini in condizioni di svantaggio sociale vedono aumentare la probabilità di ammalarsi, perdere autosufficienza, essere meno soddisfatti della propria salute e morire precocemente; gli indicatori migliorano progressivamente risalendo lungo la scala sociale (legge del gradiente sociale).

Un primo, importante ruolo è giocato dal grado *istruzione*: l'associazione tra titolo di studio più elevato e migliore stato di salute sembra dipendere dal legame inverso tra livello di istruzione ed i fattori modificabili alla base delle principali malattie croniche non trasmissibili, quali regimi alimentari non equilibrati. Ad essa può anche contribuire il fatto che gli individui con basso titolo di studio presentano una minore propensione verso la prevenzione e la diagnostica e risultano più esposti a fattori di rischio ambientali, in parte legati all'esperienza lavorativa (2), che aumentano perfino il rischio di morte precoce (78% in soggetti con licenza elementare, 16% nei laureati). A livello territoriale, le regioni italiane presentano ampia variabilità nei valori e andamenti degli indicatori relativi all'istruzione e alla formazione, con ampio divario tra Centro-Nord e Mezzogiorno.

Un più elevato grado di scolarizzazione aumenta le opportunità lavorative e la possibilità di carriere professionali più continuative e gratificanti anche sul piano economico. La disponibilità di un *lavoro* è a sua volta fonte di reddito, ma anche di identità personale e di riconoscimento sociale, con un impatto rilevante sulle condizioni di vita generale e

sulla salute psico-fisica. Tra gli uomini si osservano spettanze di vita crescenti salendo lungo la scala sociale (2), mentre disoccupazione e incertezza del lavoro possono incidere sul benessere individuale e della sfera familiare, con un effetto che si può prolungare nel tempo.

I livelli di istruzione, influenzando le possibilità lavorative, da ultimo incidono profondamente sulle disponibilità economiche. Il livello del *reddito* influenza lo stato di salute per un effetto diretto ed evidente tra carenza/mancanza di risorse e possibilità di cure. Le ridotte disponibilità economiche portano ad uno svantaggio generalizzato, con il rischio dell'esclusione sociale che può minare la salute, fisica e psicologica, individuale.

La recente crisi economica ha innalzato i tassi di povertà relativa (+1,5 punti percentuali dal 2007 a livello nazionale, +3,5 punti nel Mezzogiorno) e assoluta (da 4,1% nel 2007 al 7,9% nel 2013) ampliando la disuguaglianza economica anche verso l'accesso ai servizi sanitari. Si registra una contrazione generale delle spese per farmaci e visite specialistiche, con il possibile rischio di abbandono di comportamenti di prevenzione, a fronte di un aumento delle spese per esami clinici e diagnostici anche in rapporto al maggiore costo dei ticket sanitari. Nel Mezzogiorno si è così osservato un drastico calo della spesa dedicata alle cure sanitarie, specie nelle Isole (-10,6%), con una riduzione di quella per visite mediche generiche e specialistiche (-25,5%), a fronte di più bassi tassi di spesa sanitaria pro-capite sia pubblica sia privata, e livelli di tassazione più elevati rispetto alle regioni del Nord, che porta ad aggravare una già evidente situazione di disparità di accesso alle cure su base geografica (3). Secondo i più recenti dati ISTAT (1) il 9% della popolazione ha rinunciato ad almeno una prestazione sanitaria (accertamento clinico, visita specialistica, intervento chirurgico), in oltre la metà dei casi per motivi economici. Secondo le stime 2015 dell'Osservatorio civico sul federalismo in sanità di Cittadinanzattiva, un cittadino su quattro, fra gli oltre 26mila che si sono rivolti al Tribunale per i diritti del malato nel 2015, lamenta difficoltà di accesso alle prestazioni sanitarie per liste di attesa (oltre il 58%) e per ticket (31%). Quest'ultimo aspetto non dovrebbe influenzare l'accesso alle cure nel diabete, considerando il regime di esenzione esteso a tutta la popolazione con questa malattia, ma possono esistere difformità su base geografica nell'offerta dei Livelli Essenziali di Assistenza, frutto del processo di regionalizzazione del SSN.

DETERMINANTI E DISUGUAGLIANZE SOCIALI NELLA CURA DEL DIABETE

Come detto, il diabete è un esempio paradigmatico di malattia cronica che ben esemplifica l'influenza dei determinanti sociali sulla prevalenza e sulla prognosi di malattia, due misure agli estremi del processo assistenziale; al contrario, pochi dati sono disponibili sui rapporti tra determinanti sociali e qualità della cura.

Le più recenti stime indicano una prevalenza di malattia in Italia superiore al 6% (4), pari ad oltre 3 milioni di individui, senza tenere conto dei casi non diagnosticati o non giunti all'osservazione epidemiologica; anche nel diabete, gli individui con più basso livello di *istruzione* presentano una maggiore probabilità di malattia, con un eccesso di rischio stimato pari a circa il 60% (5). Secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI, nel 2008 la prevalenza di diabete era pari a 2.1% nelle persone laureate rispetto al 14.1% nelle persone senza titolo di studio (6), ma in questo anche l'età gioca un ruolo importante, considerando che la percentuale di laureati nella popolazione italiana è inversamente proporzionale all'età. In uno studio condotto dalla Commissione regionale per l'assistenza diabetologica del Piemonte (7), una scolarità limitata alla licenza elementare aumentava il rischio di ricovero in emergenza o non programmato del 90% rispetto ai laureati (al netto di alcuni fattori di rischio diversamente distribuiti tra i due gruppi). L'influenza del titolo di studio e del grado di *occupazione professionale* pesa anche sugli esiti di malattia: lo studio QUADRI (8) condotto su un campione italiano di età 18-64 anni ha mostrato che la prevalenza di complicanze associate al diabete aumenta negli uomini disoccupati rispetto agli occupati e nelle donne con basso titolo di studio rispetto a quelle con diploma superiore o laureate. Il livello di istruzione sembra correlare in maniera inversa anche con la mortalità per diabete in entrambi i sessi (9). Infine, la *deprivazione economica e sociale* incide sulla prognosi per le difficoltà nella gestione della malattia, nell'aderenza alla terapia e nell'accesso ai servizi sanitari (10).

In tema di distribuzione geografica, l'assistenza diabetologica in Italia si caratterizza per la presenza di una vasta e diversificata rete di strutture specialistiche diabetologiche (centri diabetologici strutturati intraospedalieri ed extraospedalieri, ambulatori nel contesto di varie unità operative, specialisti ambulatoriali, convenzionati esterni, etc.) che non sempre si è sviluppata sulla base di una precisa programmazione e delle specifiche esigenze territoriali e che ha portato talvolta ad

una dispersione di risorse e ad una non sempre equa offerta assistenziale. Per superare la sperequazione in tale ambito e garantire maggiore efficienza, flessibilità ed equità del sistema, dal 2006 l'Istituto Superiore di Sanità e il Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) hanno predisposto il progetto IGEA (Integrazione, Gestione E Assistenza per la malattia diabetica), che promuove un modello assistenziale basato sulla gestione integrata della malattia per ridurre la dicotomia ospedale-territorio rispetto ad altre patologie. Gli effetti di questa politica sanitaria possono essere misurati attraverso due indici: il tasso di ricovero standardizzato per diabete non controllato senza complicanze, che stima la capacità di presa in carico delle persone con diabete da parte dei servizi territoriali, tramite l'attivazione di percorsi diagnostico-terapeutici appropriati (PDTA), ed il numero di giornate di degenza per ospedalizzazione potenzialmente inappropriata, che quantifica le giornate di degenza che potrebbero essere contrastate con una migliore assistenza extra-ospedaliera e corretta gestione delle cronicità. Tra il 2002 ed il 2010 entrambi gli indici hanno subito una contrazione generalizzata, rilevando una buona qualità ed efficienza dei servizi territoriali ed un minore ricorso improprio alle strutture ospedaliere, pur mantenendo una decisa variabilità regionale, con un andamento complessivamente migliore nelle regioni del Nord. Nelle regioni che hanno trasferito i pazienti dal regime ordinario al regime di day hospital o ambulatoriale, i tassi di ricovero sono diminuiti ed è stato raggiunto l'obiettivo di una maggiore appropriatezza.

Un ultimo dato da considerare nel valutare la parità di accesso al SSN da parte delle persone con diabete è il riscontro che quasi il 24% dei pazienti non è in possesso dell'esenzione per diabete, e non ha pertanto diritto al materiale per l'autocontrollo fornito dal SSN (11). I soggetti che fanno uso di dispositivi (lancette pungidito e strisce per la misurazione della glicemia, aghi per penne o siringhe) sono circa la metà del totale. È una percentuale ridotta se si considera che circa il 25% dei soggetti è in trattamento insulinico e che circa il 40% dei soggetti assume secretagoghi (sulfoniluree e repaglinide), ed è quindi a rischio di ipoglicemia. Sebbene gran parte dei soggetti con diabete riceva prestazioni specialistiche e con frequenza maggiore di chi non ne è affetto, circa il 18% di questi non esegue alcun esame di laboratorio e il 33% nessuna visita specialistica. In particolare, il dosaggio dell'emoglobina glicata A1c, che dovrebbe essere misurata due volte l'anno, è risultata prescritta solo nel 66% dei casi. Anche il dosaggio del colesterolo e della creatinina sono eseguiti solo nel 62% e nel 63% dei soggetti, rispettivamente, e come microalbuminuria e visita oculistica che vengono prescritte con minore frequenza di quanto raccomandato dalla linee guida (4). Purtroppo non esistono analisi solide sui determinanti sociali di accesso alle prestazioni terapeutiche su base nazionale.

STRANIERI ED ASSISTENZA SANITARIA

Gli stranieri in Italia si caratterizzano per un'età media più bassa rispetto agli italiani (32 anni vs. 44), con una elevata percentuale di minori (21.7%) e una percentuale trascurabile di ultrasessantacinquenni (2% vs. 20%). Rappresentano infatti solo l'1% degli anziani, ma il 10% dei minori e il 10% nella fascia 18-39 anni (12).

La collettività più numerosa è quella romena (1,1 milioni), seguita dai cittadini dell'Albania (490.000), del Marocco (450.000), della Cina (265.000) e dell'Ucraina (226.000). Nel 2014 sono stati 130mila gli stranieri regolarmente residenti in Italia che hanno acquisito la cittadinanza italiana (+29,0% rispetto al 2013). Questo dato è importante, perché documenta una progressiva assimilazione degli stranieri residenti, particolarmente delle seconde generazioni.

Secondo un rapporto dell'Università Ca' Foscari riferito al periodo 2008-13 il 76% degli stranieri provenienti da Paesi a forte pressione migratoria (PFPM) giudicava in modo positivo il proprio stato di salute (soprattutto Asiatici ed Europei), riferendo di sentirsi bene o molto bene, il 20% dichiarava di sentirsi discretamente e solo il 4% rispondeva in modo negativo (in particolare Nordafricani). In assenza di disturbi o sintomi, si rivolgono al medico di Medicina Generale il 57.5% degli stranieri, soprattutto donne e giovani under 14 (62.9%). Accedono ai servizi di Pronto Soccorso soprattutto i Nordafricani, meno i Cinesi, mentre al servizio di continuità assistenziale (ex guardia medica) si recano di più i giovani adulti e chi vive al Sud, ed ai consultori soprattutto le donne tra i 25 e i 34 anni. Tra gli stranieri PFPM, come accade fra gli Italiani, la prevalenza di patologia cronica cresce all'aumentare dell'età (raggiunge il 27% fra i 50-69enni), è maggiore fra chi ha molte difficoltà economiche (17%), mentre non ci sono differenze significative per genere, livello di istruzione e stato lavorativo. Tuttavia se la prevalenza di persone che riferisce almeno una patologia cronica aumenta con l'età, la differenza tra PFPM e Italiani è significativa solo fra gli anziani, ma non fra i giovani, in cui la prevalenza di patologie croniche è simile e persino maggiore fra i giovanissimi stranieri/PFPM (18-24 anni) (13).

ACCESSO ALLE CURE E SPESA SANITARIA

Nonostante la normativa vigente garantisca agli stranieri l'assistenza sanitaria (D.L. 286/998, D.P.R. 394/1999), una serie di barriere rischia di determinare una mancanza di equità in ambito sanitario, con il venir meno del diritto inalienabile alla salute (14). Le principali barriere all'accesso ai servizi sanitari sono di ordine *giuridico-legale*, legate ad esempio alle incertezze sui diritti assistenziali dei cittadini stranieri, *burocratico-amministrativo* (il 13% dei cittadini stranieri ha difficoltà a svolgere le pratiche amministrativo-burocratiche nell'accesso alle prestazioni sanitarie, soprattutto cinesi o indiani) ed *economiche*, come la difformità regionale sulla compartecipazione dei cittadini alla spesa sanitaria che rende complesso, per alcune gruppi di immigrati, l'accesso ai servizi sanitari.

Vanno menzionate altre barriere di fruibilità dei servizi socio-sanitari, in primis barriere *linguistico-comunicative* (il 13.8% degli stranieri ha difficoltà a spiegare in italiano i disturbi al medico e il 14.9% a comprendere le indicazioni mediche, in particolare le donne, gli over 54, chi ha un titolo di studio basso e gli immigrati cinesi, indiani, filippini e marocchini) e *comportamentali*, legate a retaggi e dettami di ordine culturale e/o religioso (13, 14).

Infine, è soprattutto a livello regionale che sono definite le modalità con cui viene garantito agli immigrati l'accesso alle prestazioni sanitarie; ne conseguono forti disomogeneità, con differenze di gradiente non riconducibili soltanto alla diversa presenza della popolazione migrante sui territori di cui la politica è espressione. In particolare, gli stranieri provenienti dai Paesi extra-europei, hanno maggiori probabilità di contatto con i servizi di emergenza/urgenza e meno probabilità di accedere alla medicina preventiva e specialistica, secondo un andamento che si ripresenta anche negli immigrati di seconda generazione, che presentano un minore ricorso alle cure specialistiche e tassi di ospedalizzazione più elevati (15). Considerando il tasso di ricovero per specifiche patologie di pertinenza medica e chirurgica, acute e croniche (ad esempio, infarto del miocardio, stroke, epatopatie croniche, vari tumori, appendicectomia), gli immigrati mostrano tassi di ospedalizzazione significativamente più elevati rispetto alla popolazione Italiana, con differenze di genere e per area geografica. In termini di spesa farmaceutica, sulla base delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN nel 2011 relative a 32 ASL di 7 regioni e composta da 710.879 assistibili (pari al 15.6% degli stranieri presenti in Italia nel 2011 e all'1.2% della popolazione italiana), il 52% della popolazione immigrata inclusa nello studio ed il 59% di quella italiana appaiata per età e sesso avevano ricevuto almeno una prescrizione di farmaci. Oltre a una minore prevalenza, nella popolazione immigrata si osservava anche un minor numero di confezioni per utilizzatore (10.2 vs. 11.2) e, di conseguenza, anche di dosi di farmaco per utilizzatore. La minore probabilità di ricevere una prescrizione, unita alla minore intensità di trattamento, realizza una spesa pro-capite negli immigrati inferiore (-25%) a quella degli italiani (16).

STRANIERI, DIABETE E ASSISTENZA DIABETOLOGICA

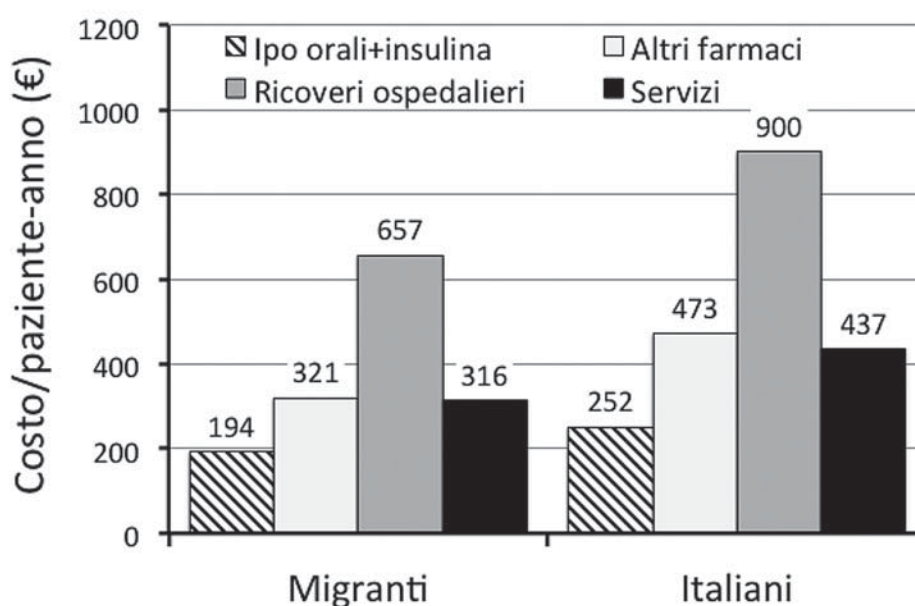
La rilevanza delle disuguaglianze in termini di assistenza sanitaria è particolarmente evidente tra gli stranieri con patologie croniche, come il diabete, che per definizione determinano un prolungato rapporto con il sistema sanitario. Le differenze nascono a monte dell'analisi dei principali indicatori di processo ed esito, fin dalla disponibilità dei dati epidemiologici sullo stato di salute degli immigrati residenti in Europa, che risultano essere limitati e di scarsa qualità, spesso incuranti del peso delle differenze etniche. I lavori pubblicati dimostrano che i migranti presentano una maggiore prevalenza di diabete di tipo 2, un esordio più precoce di malattia, tassi più elevati di morbilità, mortalità e complicanze malattia-correlate, rispetto alla popolazione residente. Concorrono a determinare queste differenze la predisposizione genetica, variabile su base etnica, e l'esposizione a fattori ambientali propri di Paesi a più elevato tenore economico, che si traducono in una sostanziale modifica dello stile di vita ed in definitiva in un maggiore rischio di obesità e patologie ad essa correlate. Le modifiche sostanziali riguardano una maggiore tendenza alla sedentarietà e abitudini alimentari che favoriscono il consumo di cibi a maggiore contenuto calorico, caratterizzate da un ridotto apporto di cereali integrali e legumi in favore di carboidrati raffinati, un maggiore consumo di proteine di origine animale ed un minore apporto di fibre. L'origine etnica porta ad un diverso stile di vita anche dettato da differenze culturali, sociali e religiose (17). L'importanza dell'ambiente sulla prevalenza del diabete e delle sue complicanze negli stranieri PFPM va oltre il concetto di "ambiente obesigeno", ma si materializza nelle disuguaglianze sociali che i migranti si trovano a vivere (18). Come conseguenza di uno status socio-economico e di un livello di istruzione inferiori, i migranti tendono

ad accedere con minore frequenza alla medicina specialistica ed ai programmi di screening e prevenzione in favore dei servizi di emergenza e soffrono di un maggiore ritardo nella diagnosi ed un peggiore controllo metabolico rispetto alla popolazione locale, con un aumento del rischio di complicanze e del tasso di mortalità (9). Queste differenze possono in parte dipendere anche dalla mancanza di competenze specifiche della classe medica nell'ambito della comunicazione interculturale e della programmazione e gestione sanitaria adattata a culture specifiche (19, 20). Ne risulta che gli immigrati sono frequentemente sottotrattati rispetto alla popolazione nativa, indipendentemente dal sistema di assistenza sanitaria (18), che a lungo termine porta a rapida progressione della malattia, con un aumento dei costi sanitari.

L'analisi più accurata condotta in Italia sulla prevalenza del diabete e sul processo di assistenza alla popolazione migrante proviene dall'Osservatorio multiregionale ARNO sulla popolazione farmaco-trattata (11, 21). La prevalenza del diabete nella popolazione italiana di origine ($n = 7.328.383$) e nella popolazione migrante di prima o seconda generazione, individuata sulla base del Paese di nascita e della cittadinanza ($n = 527.965$) è stata definita sulla base delle prescrizioni dell'anno 2010. Tutti i migranti con diabete sono stati abbinati individualmente ad italiani con diabete per fattori confondenti (età, sesso e luogo di residenza) per confrontare le prescrizioni, i tassi di ospedalizzazione, l'uso dei servizi e dei costi diretti per il Sistema Sanitario Nazionale. La prevalenza del diabete era molto inferiore tra i migranti PFPM (1,96%) rispetto agli Italiani (5,03%), variabile in rapporto al Paese di nascita o di cittadinanza, unitamente ad una molto più giovane età (50 ± 13 anni vs. 68 ± 14 , $P < 0.001$). Dopo aggiustamento per i fattori confondenti, il rischio di diabete nei migranti risultava elevato rispetto agli Italiani (OR, 1,55; 95% CI, 1,50-1,60), ma variabile tra 3,38 (2,83-4,04) nella popolazione di provenienza dall'Egitto e 0,29 (0,23-0,36) nei migranti dall'Ucraina. In generale, tutta la popolazione migrante dal subcontinente indiano, dall'estremo oriente e dal nord-Africa dimostrava un rischio di diabete maggiore della popolazione italiana, mentre la popolazione proveniente dall'area balcanica aveva un rischio ridotto. Questa variabilità riflette certamente differenze genetiche (evidenziate anche dalla differente prevalenza del diabete nei Paesi d'origine), ma anche una diversa suscettibilità nei confronti delle modificazioni delle abitudini alimentari.

La giovane età determinava un costo diretto per soggetto trattato molto inferiore a quello calcolato nella coorte degli italiani, ma le differenze di spesa si mantenevano anche dopo aggiustamento per età, sesso e medico di medicina generale (Figura 1).

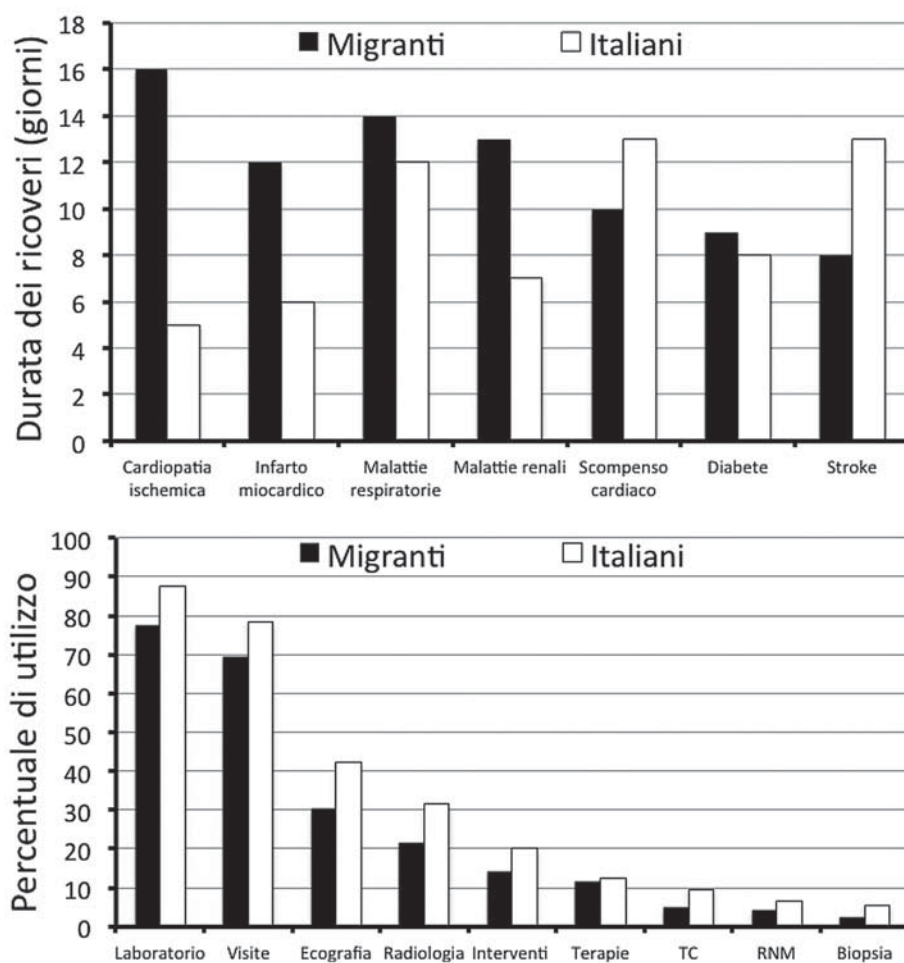
Figura 1 ♦ Costo medio di ogni migrante con diabete, confrontato col costo medio di un paziente di origine italiana, dopo aggiustamento per età, sesso e medico di medicina generale. Notare come il costo sia inferiore nei migranti, con una spesa ridotta per ricoveri ospedalieri, servizi e farmaci (sia farmaci specifici del diabete, sia altri farmaci).



L'utilizzo delle tre classi di farmaci (insuline, ipoglicemizzanti orali, insuline+ipo orali) risulta lievemente diversa; tra i migranti, il 72% delle persone con diabete era trattata con ipoglicemizzanti orali o DPP4 inibitori o GLP-1 agonisti, il 17% con insulina, l'11% con la combinazione insulina+ipo orali. Nella coorte di Italiani, la distribuzione dei tre trattamenti era pari a 68%, 22% e 10%, rispettivamente ($p < 0.001$). I migranti avevano una minore probabilità di essere trattati con insulina (OR, 0.81, 95% CI 0.76-0.86) e, per contro, una maggiore probabilità di essere trattati con ipoglicemizzanti orali (OR, 1.44; 1.35-1.55). Differenze tra Italiani e migranti erano anche presenti nell'uso delle diverse formulazioni di insulina, con un minor uso di analoghi rapidi nei migranti (OR, 0.74; 0.69-0.79), mentre l'uso di analoghi basali o analoghi misti era simile. Globalmente si rilevava negli stranieri una tendenza ad un ridotto numero di pezzi (-15% nel numero di confezioni/persona-anno di tutti i farmaci per il diabete, $p < 0.001$), interpretato come ridotta persistenza in trattamento o come ridotta copertura terapeutica.

Ancor maggiori differenze si riscontravano nella coorte dei migranti PFPM nell'uso di farmaci per il rischio cardiovascolare e le comorbidità. La percentuale di soggetti in trattamento con farmaci del sistema cardiovascolare (45% vs. 79% nei controlli), l'uso dei farmaci per la dislipidemia (31% vs. 49%) e per il sistema neurologico (12% vs. 23%) era marcatamente ridotto, e ridotto era anche il numero di pezzi per soggetto trattato, nuovamente a documentare una ridotta copertura terapeutica.

Figura 2 ♦ Durata dei ricoveri e percentuale di utilizzazione dei servizi nella popolazione migrante e nella popolazione italiana con diabete. Notare come nei migranti si abbia una maggior durata di molti ricoveri ed una ridotta utilizzazione di quasi tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche ambulatoriali.



Altrettanto ridotte risultano le percentuali di ricovero per varie condizioni morbose, con l'unica eccezione dei ricoveri con diagnosi principale di "diabete mellito" (18% vs. 8%). Si tratta probabilmente, nella stragrande maggioranza dei casi, di ricoveri impropri che possono trovare spiegazione soltanto in difficoltà organizzative nell'assistenza sanitaria di questa coorte. Peraltro, la durata dei ricoveri risulta notevolmente più lunga nella popolazione migrante, possibile espressione di difficoltà sociali nella dimissione (Figura 2). Analoghe differenze si riscontrano nell'utilizzazione di prestazioni specialistiche, cui la coorte degli stranieri ricorre con molto minore frequenza (Figura 2).

Sfugge purtroppo, ai dati amministrativi, il destino sanitario della coorte di immigrazione irregolare in Italia.

I dati provenienti dall'Osservatorio ARNO sono stati parzialmente confermati da un report del 2013 sulla prescrizione farmaceutica negli immigrati (16), che ha confermato una minore intensità di utilizzo (351 vs. 385 DDD per utilizzatore) nell'uso di antidiabetici nella popolazione immigrata rispetto a quella italiana. Questo trend si conferma sia a livello di categoria terapeutica, sia di singola sostanza; la metformina risultava essere il principio attivo più prescritto in entrambe le coorti e le insuline registravano le maggiori differenze in termini di intensità di trattamento tra immigrati e italiani (344 vs. 418 DDD per utilizzatore), probabilmente nel tentativo di preferire una più semplice gestione della terapia nella popolazione migrante. L'intensità d'uso era inferiore tra gli immigrati per tutte le fasce di età, ad esclusione della classe 0-4 anni, ed era confermata anche dal minor numero di dosi prescritte nel corso dell'anno (351 vs. 385 negli italiani). La prevalenza d'uso cresceva con l'età sia per gli immigrati, sia per gli italiani.

CONCLUSIONI

Il tema delle disuguaglianze sociali e di origine nella prevalenza e nella cura del diabete è un argomento interessante nel panorama dell'assistenza diabetologica. Pur in presenza di un sistema universalistico, che dovrebbe proteggere dalle disuguaglianze nelle malattie croniche a totale copertura del SSN, disuguaglianze sociali e culturali, un diverso rapporto con la malattia, difficoltà di accesso ai servizi sanitari, difficoltà linguistiche, maggiore mobilità sul territorio e, non ultime, possibili difficoltà relazionali da parte dei medici, si traducono in una cura non ottimale del diabete, un trattamento meno intensivo che si aggiunge al più alto rischio osservato sia nelle popolazioni a rischio di esclusione sociale, sia nella popolazione migrante. Considerando le difficoltà economiche del tempo presente, che mettono un numero sempre maggiore di persone a rischio povertà, e la forte presenza di migranti nel contesto italiano, una sorveglianza attiva del processo di cura e degli eventi si rende necessaria per evitare che le disuguaglianze nella cura si traducano in importanti differenze di salute nelle popolazioni più deboli.

BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT - Le dimensioni della salute in Italia. Determinanti sociali, politiche sanitarie e differenze territoriali. Istituto Nazionale di Statistica: Roma 2015. Accessibile a: <http://www.istat.it/it/files/2015/09/Dimensioni-salute.pdf>.
2. Costa G, Bassi M, Gensini GF, et al. L'equità nella salute in Italia. Secondo rapporto sulle disuguaglianze sociali in sanità. Fondazione Smith Kline. Franco Angeli editore: Milano, 2014
3. Masseria C, Giannoni M. Equity in access to health care in Italy: a disease-based approach. *Eur J Public Health* 2010; 20: 504-510.
4. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Volume XXIII, Collana "Rapporti ARNO", CINECA: Casalecchio di Reno (BO) 2015.
5. Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, et al. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18: 678-682.
6. PASSI-Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Diseguaglianze sociali e salute. Rapporto nazionale 2007-2009. De Vittoria srl: Roma 2011.
7. Giorda CB, Petrelli A, Gnavi R, et al. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 2006; 23: 377-383.
8. Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Istituto Superiore di Sanità: Roma 2007 (Rapporti ISTISAN, 07/10).

9. Vandenheede H, Deboosere P, Stirbu I, et al. Educational inequalities in diabetes mortality across Europe in the 2000s: the interaction with gender. *Int J Public Health* 2015; 60: 401-410.
10. Brown AF, Ettner SL, Piette J, et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiol Rev* 2004; 26: 63-77.
11. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Volume XVII, Collana "Rapporti ARNO". CINECA: Casalecchio di Reno (BO) 2011.
12. Centro Studi e Ricerche IDOS. Dossier Statistico Immigrazione 2015. Accessibile a: <http://www.dossierimmigrazione.it>.
13. Università Ca' Foscari, Venezia. Malattie croniche e migranti in Italia. Rapporto sui comportamenti a rischio, prevenzione e disuguaglianze di salute 2015. Accessibile a: http://www.disuguaglianzedisalute.it/?tribe_events=malattie-croniche-e-migranti-in-italia.
14. Geraci S, El Hamad I. Migranti e accessibilità ai servizi sanitari: luci e ombre. *Ital J Publ Health* 2011; 8: Suppl 3.
15. de Waure C, Bruno S, Furia G, et al. ^{Health} inequalities: an analysis of hospitalizations with respect to migrant status, gender and geographical area. *BMC Int Health Hum Rights* 2015; 15: 2.
16. Andretta M, Cinconze E, Costa E, et al. Farmaci e immigrati. Rapporto sulla prescrizione farmaceutica. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma 2013.
17. Bhopal R. Ethnicity, race, and health in multicultural societies: foundations for better epidemiology, public health, and health care. Oxford University Press: Oxford (UK), 2007.
18. Ricci-Cabello I, Ruiz-Perez I, Olry de Labry-Lima A, et al. Do social inequalities exist in terms of the prevention, diagnosis, treatment, control and monitoring of diabetes? A systematic review. *Health Soc Care Community* 2010; 18: 572-587.
19. Mladovsky P. Migration and health in the EU. The London School of Economics and Political Science, London (UK), 2007.
20. Giorda CB. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 11-16.
21. Marchesini G, Bernardi D, Miccoli R, et al. Under-treatment of migrants with diabetes in a universalistic health care system: the ARNO Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 393-399.

Diversità regionali nei percorsi assistenziali alle persone con diabete

Marisa De Rosa, Elisa Rossi

Dipartimento Sanità, Cineca, Bologna

LA PREVALENZA DEL DIABETE IN ITALIA

Secondo i più recenti dati ISTAT 2015 (1), in Italia il 38,3% dei residenti ha dichiarato di essere affetto da almeno una delle principali patologie croniche, tra cui le più diffuse sono: ipertensione (17,1%), artrosi/artrite (15,6%), malattie allergiche (10,1%), osteoporosi (7,3%), bronchite cronica e asma bronchiale (5,6%). Il diabete si colloca subito dopo le malattie croniche respiratorie con una prevalenza del 5,4%, pari a circa 3,3 milioni di persone. A queste va poi aggiunta una quota considerevole di persone che, pur avendo la malattia, non ne sono a conoscenza. Si stima che per ogni tre persone con diabete noto, ce ne sia una alla quale non è stato diagnosticato e che per ogni diabetico dichiarato, almeno uno sia ad alto rischio di svilupparlo perché affetto da ridotta tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno (2).

La diffusione del diabete per area geografica, come riportato in Figura 1, mostra una prevalenza crescente da Nord a Sud, con valore minimo per il Trentino Alto Adige (3,6%) e valore massimo per la Calabria (8,2%). Questa tendenza è confermata anche dai dati del sistema di sorveglianza PASSI del CNESP-ISS² (dati 2010-2013): la prevalenza è mediamente più alta nelle Regioni meridionali (Nord 3,6%, Centro 4,4%, Sud e Isole 5,1%), soprattutto Basilicata, e più bassa nella P.A. di Bolzano. Dal PASSI emerge che il 4,3% degli intervistati di 18-69 anni riferisce di avere il diabete diagnosticato, con una maggiore diffusione tra gli uomini (4,9% contro 3,7% nelle donne), tra le persone senza titolo di studio o con la sola licenza elementare (14%) e tra quelle con molte difficoltà economiche (7%).

Oltre alle indagini su larga scala realizzate tramite intervista, una valida fonte per la valutazione della prevalenza di diabete è costituita dai flussi amministrativi delle prestazioni sanitarie. In questo caso la popolazione con diabete viene identificata indirettamente attraverso il ricorso ai farmaci, dispositivi medici, visite specialistiche, ricoveri ospedalieri per la terapia e cura del diabete. I dati amministrativi, come ad esempio gli archivi di prescrizioni farmaceutiche,

1 Annuario Statistico Italiano, ISTAT 2015 – Indagine multiscopo “Aspetti della vita quotidiana”. L’ISTAT effettua ogni anno un monitoraggio sullo stato di salute della popolazione e alcuni comportamenti sanitari e stili di vita. Il campione è costituito da famiglie selezionate attraverso un campionamento casuale a due stadi stratificato, a cui è stato chiesto di compilare un questionario o di rispondere a una intervista faccia a faccia. I dati raccolti sono stati sottoposti a controlli di congruenza con i dati di altre indagini o altre fonti.

2 Il sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), avviato nel 2006, per iniziativa di Ministero della Salute, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell’ISS e Regioni, ha l’obiettivo di monitorare in maniera continua abitudini, stili di vita, comportamenti e principali attività di prevenzione. L’indagine è condotta dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL) di tutte le 21 Regioni e Province autonome, che effettuano ogni anno migliaia di interviste telefoniche con questionari standardizzati ai cittadini residenti di età compresa tra 18 e 69 anni.

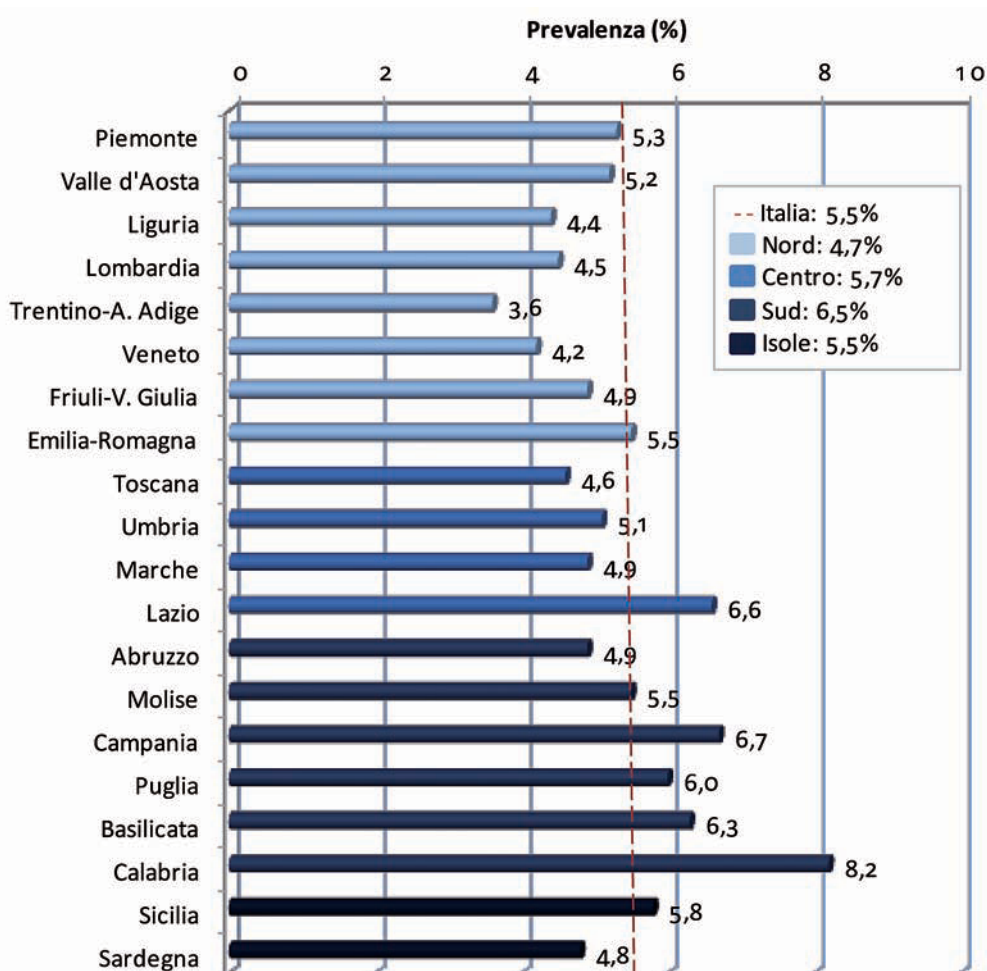
sono caratterizzati da una grande disponibilità di dati con aggiornamento periodico e sono visti come un'importante risorsa per condurre studi epidemiologici nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (3).

L'Osservatorio ARNO è un sistema che raccoglie e integra i flussi amministrativi delle prestazioni sanitarie del SSN, erogate a ogni singolo paziente in un network di 31 ASL di 7 Regioni. Nato al Cineca nel 1987 come sistema di monitoraggio dei dati farmaceutici, nel tempo si è evoluto con l'integrazione di altri flussi (schede di dimissione ospedaliera, specialistica ambulatoriale...), passando in tal modo da una visione con analisi "a silos" ad una visione di governance integrata nei vari flussi con possibilità di analisi per il controllo della spesa, appropriatezza prescrittiva, monitoraggio dei percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA) e valutazione del carico assistenziale delle patologie croniche. In Italia ARNO è oggi il database di Real World Data più consolidato su un'ampia popolazione proveniente da diverse aree territoriali con disponibilità di dati longitudinali su lunghe serie storiche.

La progettazione dell'assistenza sanitaria non può infatti prescindere da un'attenta valutazione dei bisogni dei cittadini a cui far seguire un piano di intervento che si basa prima di ogni altra considerazione sulla conoscenza di quanto è attualmente erogato (farmaci, dispositivi, esami di laboratorio e strumentali, visite ambulatoriali, ricoveri, ecc.). La valutazione dell'effetto degli interventi deve avvalersi di indicatori di processo e di esito e non può tralasciare la conoscenza dettagliata delle risorse consumate con dati di Real World (4).

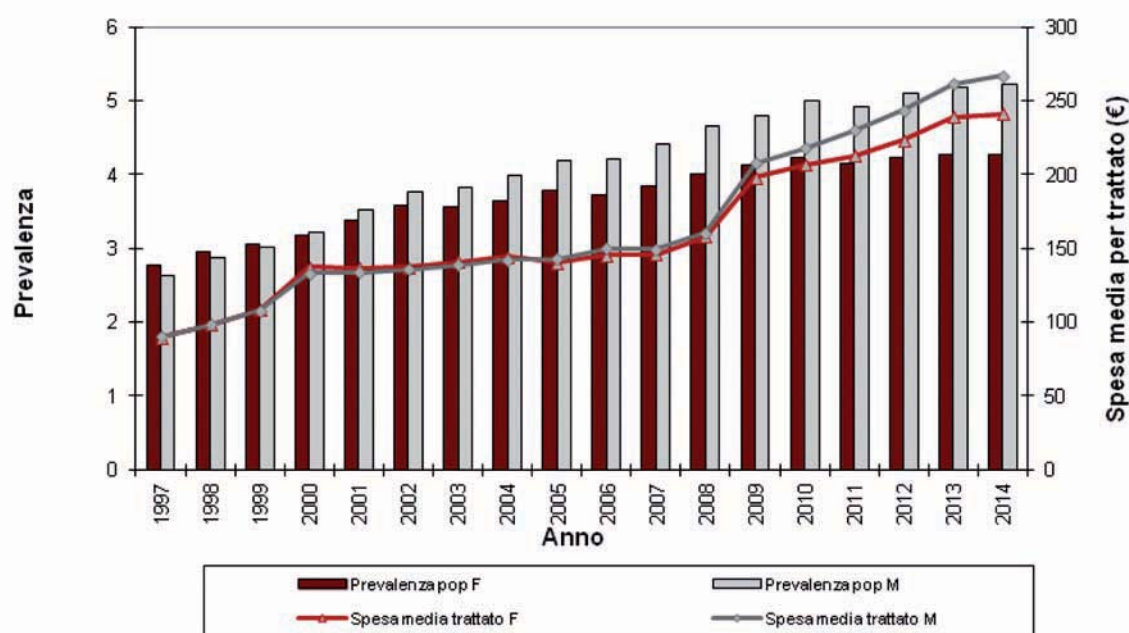
Proprio con questo obiettivo, all'interno di ARNO è stato creato l'Osservatorio ARNO Diabete, che, avvalendosi della collaborazione con la Società Italiana di Diabetologia (SID), è finalizzato allo studio del diabete nella reale pratica clinica,

Figura 1 ♦ Prevalenza di diabete dichiarato, per regione (fonte: ISTAT).



Fonte: elaborazione su dati ISTAT 2015

Figura 2 ♦ Trend del diabete (1997-2014), per sesso (fonte: ARNO Diabete).



a partire dalla grande quantità di dati amministrativi provenienti da varie aree di Italia. Si pone inoltre l'obiettivo di descrivere il profilo assistenziale delle persone diabetiche, offrendo agli attori del SSN informazioni utili non solo a definire quanto la malattia sia presente nella specifica area territoriale d'indagine, ma anche a caratterizzare i malati nel loro complesso, stratificandoli per sesso ed età e a valutare le cure e il loro peso in termini di costi assistenziali sul SSN. Inoltre, la distribuzione per sesso e classi di età della popolazione ARNO risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione nazionale (ISTAT), indice di buona rappresentatività, e consente di estendere le stime ottenute alla popolazione generale.

Secondo i dati dell'ultimo Rapporto ARNO Diabete, presentato a novembre 2015, la prevalenza di diabete, identificata dalle tre fonti informative (farmaci antidiabetici, esenzione per diabete e/o ricovero per diabete in diagnosi principale o secondaria) è del 6,2% (maschi: 6,6%, femmine: 5,9%), un dato più che doppio rispetto a quello italiano di 30 anni fa. L'aumento dei casi noti è di circa il 75% in 18 anni (Figura 2) e si registra anche in tutte le aree territoriali esaminate. L'incremento del diabete è legato soprattutto all'aumento del tipo 2 e le cause possono essere ricondotte principalmente a:

- progressivo aumento dell'obesità, come fattore di rischio, dovuta a sedentarietà e eccessi alimentari;
- maggiore attenzione verso la malattia, con conseguente maggiore identificazione di casi;
- invecchiamento della popolazione e incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti con diabete, che sono curati sempre meglio e vivono più a lungo.

Come già rilevato da altre fonti, il gradiente Nord-Sud è significativo: la prevalenza di diabete è maggiore nelle aree del Sud rispetto a quelle del Nord (Tab. 1). La prevalenza complessiva è maggiore nei maschi ed aumenta con l'aumentare dell'età (Figura 3). Questi dati confermano il fatto che il diabete affligge soprattutto gli anziani ma anche persone più giovani e nel pieno dell'età lavorativa.

IL DIABETE FARMACO-TRATTATO NELLE REGIONI

Dalle analisi dei dati di ARNO Diabete si rileva che la prevalenza di diabete farmaco-trattato è del 5,2% con una media di circa 13,7 confezioni/annue pro capite di antidiabetici ed una spesa media pro capite di circa 191 €. La percentuale di trattamento è sempre più alta nei maschi in tutte le aree territoriali osservate, con rapporto M/F più marcato nelle Regioni del Nord.

Tabella 1 ♦ Caratteristiche della popolazione con diabete (fonte: ARNO Diabete).

	N. diabetici	% su popolazione N=8.822.450
Anno di riferimento: 2014		
Totale popolazione	548.735	6,2
Area Geografica		
Nord	342.409	6,0
Centro	146.777	6,3
Sud	59.549	7,1
Genere		
Maschio	278.714	6,6
Femmina	270.021	5,9
Classi di età		
0-19	3.613	0,2
20-34	13.432	0,9
35-49	45.388	2,1
50-64	122.605	7,1
65-79	233.508	17,7
>= 80	130.190	22,8
Indicatori di utilizzo delle prestazioni sanitarie/anno*		
Prevalenza diabete farmaco-trattato		5,2%
N. medio di confezioni di antidiabetici		13,7
% utilizzo altri farmaci diversi da antidiabetici		97%
Tasso di ricovero (per mille soggetti) in regime ordinario		277,1 (+74%)
% utilizzatori prestazioni specialistiche		93,3% (+27%)

*tra parentesi viene riportato il delta con la popolazione senza diabete, di pari età, sesso e ASL.

A livello nazionale, l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed)⁽⁴⁾ rende disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale e nelle Regioni, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia. I dati si riferiscono all'uso territoriale dei medicinali prescritti a carico del SSN, all'acquisto privato e all'erogazione dei farmaci effettuata dalle strutture pubbliche che comprende anche distribuzione diretta e per conto. Tutti i confronti territoriali sono standardizzati per età e sesso delle popolazioni.

La Figura 4 riporta l'indicatore di consumo DDD/1000 abitanti/die pesate degli antidiabetici. A fronte di una media di 62,1 DDD/1000 ab die, si rileva un'ampia variabilità territoriale, con trend crescente da Nord a Sud (valore minimo P.A. Bolzano: 44,3; valore massimo Sicilia: 80,2).

Se si analizzano in dettaglio i trattamenti antidiabetici, ARNO Diabete li suddivide in 3 principali classi:

- 1) pazienti in trattamento con solo ipoglicemizzanti orali, in cui rientrano i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2);
- 2) pazienti in trattamento con insulina e antidiabetici non insulinici, terapia prescritta ai soggetti con DM2 in fallimento secondario;
- 3) pazienti in trattamento con solo insulina, corrispondenti ai casi di diabete tipo 1 e ai pazienti DM2 in assoluto fallimento secondario.

La Figura 5 riporta le percentuali di trattamento, con le 3 classificazioni sopra descritte, nelle aree territoriali osservate:

Figura 4 ♦ Antidiabetici, distribuzione in quartili del consumo 2014 (DDD/1000 ab die pesate) (fonte: OsMED-Rapporto 2014).

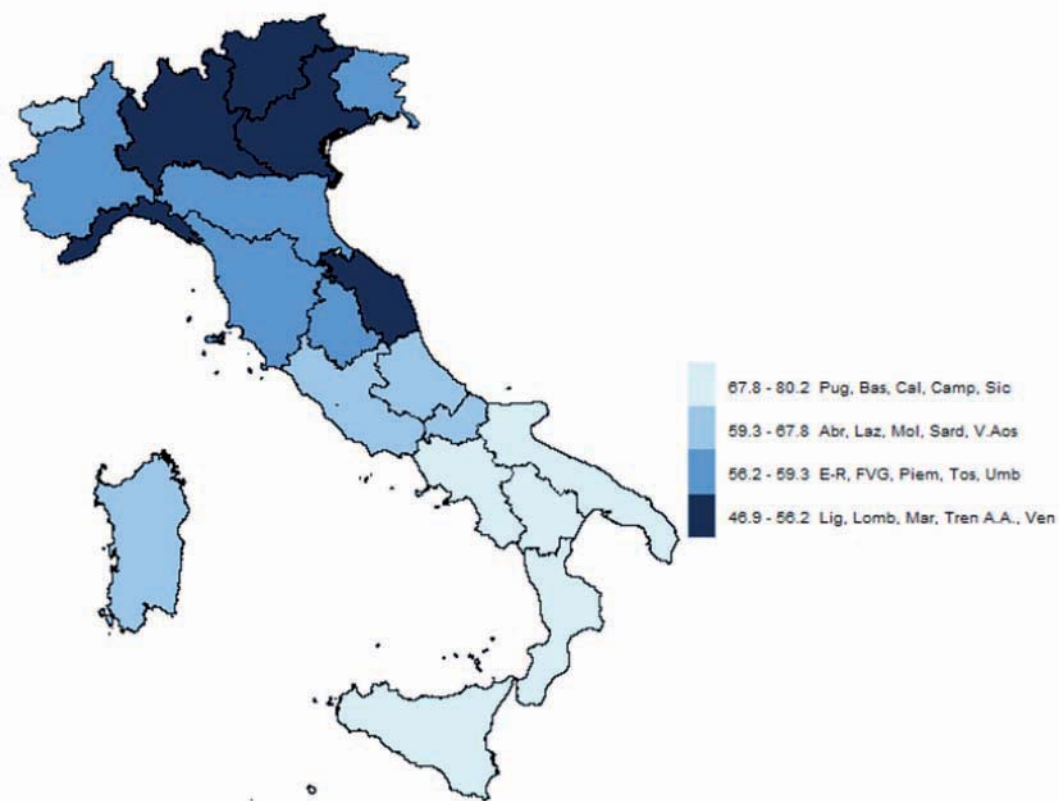
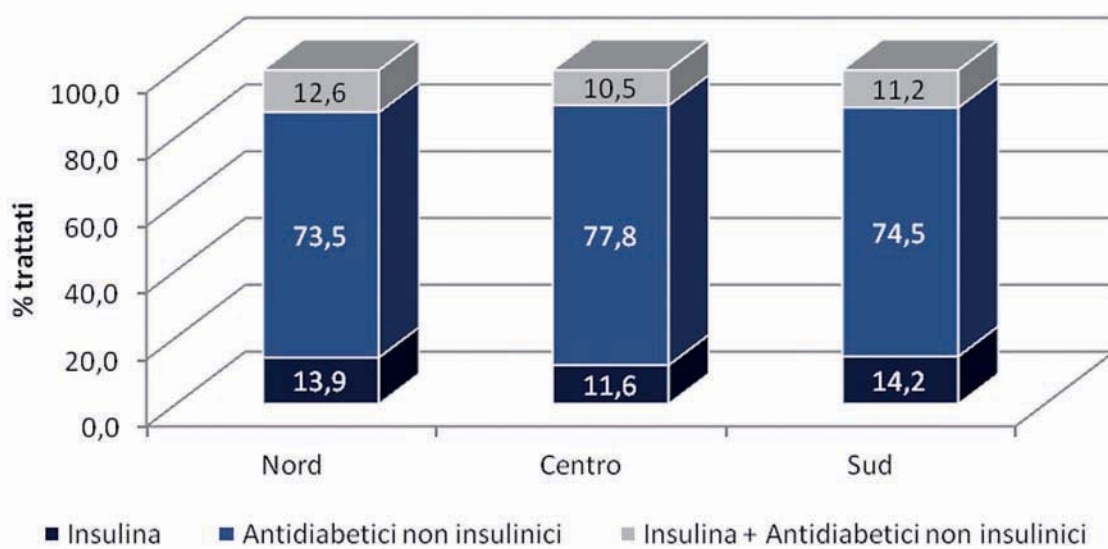


Figura 5 ♦ Tipo di trattamento antidiabetico, per area territoriale (fonte: ARNO Diabete).



il trattamento con antidiabetici non insulinici varia dal 73% delle aree del Nord Italia al 78% delle ASL del Centro (media ARNO: 74,7%), In tutte le ASL considerate, i trattati con antidiabetici non insulinici da soli e con insulina sono oltre l'80%. Da un focus sulla prescrizione dei farmaci si evidenzia che, in accordo con le linee guida correnti, la metformina, da sola o in associazione con altri farmaci, è il farmaco specifico più prescritto (oltre il 72% dei soggetti), con percentuali molto simili in tutte le area analizzate (Nord: 70,9%; Centro: 74,8%; Sud: 69,0%).

I pazienti con diabete presentano però un quadro ben più articolato, se si considerano anche le comorbidità associate. Quasi la totalità dei diabetici (97%) è in trattamento anche con altri farmaci (Tabella 1), in particolare per il sistema cardiovascolare (antipertensivi 72,4%, ipolipemizzanti 48,4%, antiaggreganti 34,5%), con percentuali di utilizzo significativamente maggiori rispetto alla popolazione dei non diabetici (Figura 6). L'analisi per macroaree geografiche sulla percentuale di utilizzo di cardiovascolari nei pazienti con diabete evidenzia un gradiente geografico con valori significativamente più alti nelle regioni meridionali (Nord: 78,4%; Centro: 81,7%; Sud: 83,8%). In tutte le aree, l'uso di farmaci non specifici è molto più comune fra i diabetici che fra i non diabetici.

LA VARIABILITÀ NEI RICOVERI OSPEDALIERI E NELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE

Dai dati ARNO, si rileva che il 20% dei pazienti con diabete viene ricoverato almeno una volta nell'anno per una qualsiasi causa (in regime ordinario o Day Hospital). Il tasso di ospedalizzazione per diabete in diagnosi principale (codice ICD-IX 250.x), indicatore peraltro di un possibile fallimento dell'assistenza, è pari al 1,2%. A livello regionale, dalla Figura 7, che riporta i tassi di ospedalizzazione per diabete non controllato e complicato, desunto dal Rapporto SDO (6) del Ministero della Salute, si osserva un'ampia variabilità regionale. Ciò è sicuramente legato alla differente distribuzione territoriale della prevalenza, ma, come dimostrato in altri studi (7), se si standardizza il tasso rapportandolo alla popolazione con diabete per ciascuna regione, desunta dai dati ISTAT, le variabilità permangono. Questi indicatori considerano i ricoveri per alcune condizioni che potrebbero essere evitate o limitate in presenza di una buona assistenza territoriale e forniscono quindi utili informazioni sulla qualità della cura erogata nelle diverse Regioni italiane; ad esempio il dato di Figura 7 suggerisce come in alcune Regioni ci siano modalità assistenziali diverse che privilegiano il canale dell'ospedalizzazione rispetto all'assistenza territoriale. In altre parole, l'elevato tasso di ospedalizzazione per diabete, potrebbe esprimere un bisogno irrisolto di cure assistenziali territoriali.

Figura 6 ♦ Gli altri farmaci prescritti ai pazienti con diabete vs senza diabete (fonte: ARNO Diabete).

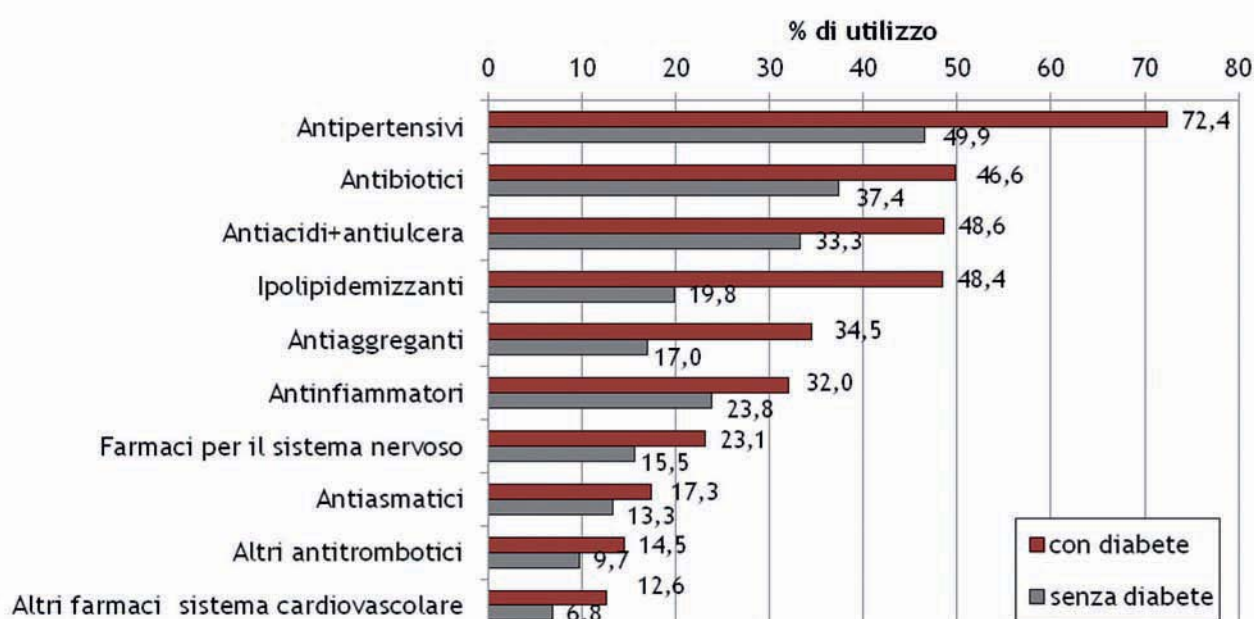
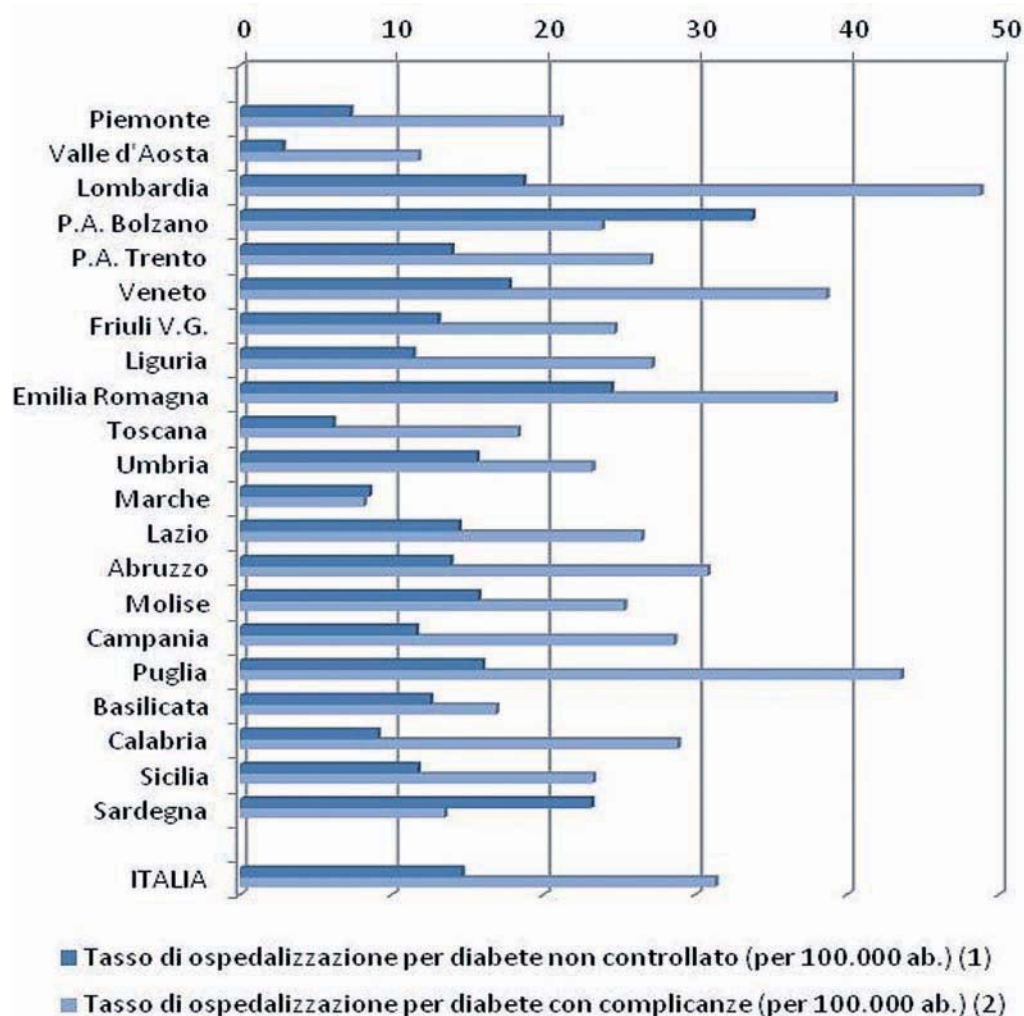


Figura 7 ♦ Indicatori proxy di ridotta accessibilità e funzionalità dei servizi territoriali - Attività per Acuti in Istituti pubblici e privati accreditati - Anno 2014 (fonte: Rapporto SDO Ministero Salute).



(1) Dimissioni in Regime ordinario con diagnosi principale di "Diabete" (codici ICD-9-CM 250.02, 250.03) con età ≥18 anni. Esclusi i pazienti deceduti in ospedale, provenienti da altri istituti di cura, afferenti a MDC 14 e MDC 15.

(2) OECD Health Care Quality Indicators - ADMRDBLT. Dimissioni in Regime ordinario con diagnosi principale di "Diabete con complicanze" (codici ICD-9-CM 250.4*-250.9*) con età ≥ 15 anni.

La variabilità territoriale rilevata per le diagnosi di diabete si conferma se si analizzano i ricoveri per alcune tipologie di complicanze, che rappresentano le maggiori cause di ricovero nei diabetici. La metodologia dell'Osservatorio ARNO consente infatti di seguire il soggetto nei flussi delle prestazioni sanitarie e si ha quindi la possibilità di rilevare nel dettaglio le singole complicanze associate alla malattia diabetica. Tra le prime 15 cause principali di ricovero ospedaliero in regime ordinario, 7 sono relative a malattie cardiovascolari. Tra queste al primo posto c'è lo scompenso cardiaco, che rappresenta circa il 17% delle cause di ricovero, con variazioni più del doppio rispetto alla popolazione senza diabete. In Figura 8 sono riportate le percentuali di ricoverati (per mille) diabetici per alcune importanti complicanze cardiovascolari, quali scompenso cardiaco ed infarto miocardico acuto, che ancora conferma l'ampia variabilità geografica. Va sottolineato però che la lettura e l'interpretazione di tutti questi indicatori dovrebbe tener conto di vari fattori tra cui la severità della malattia, le comorbidità e le condizioni socio-economiche.

Un altro importante set di indicatori sulla qualità dell'assistenza può essere desunto dall'analisi delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (8): il 93% dei diabetici ne effettua almeno una, corrispondente al 27% in più rispetto alla popolazione non diabetica. Tuttavia, l'analisi puntuale delle singole prestazioni, suggerisce che gli esami di laboratorio /

Figura 8 ♦ Focus su alcune complicanze del diabete a confronto con popolazione senza diabete (fonte: ARNO diabete).

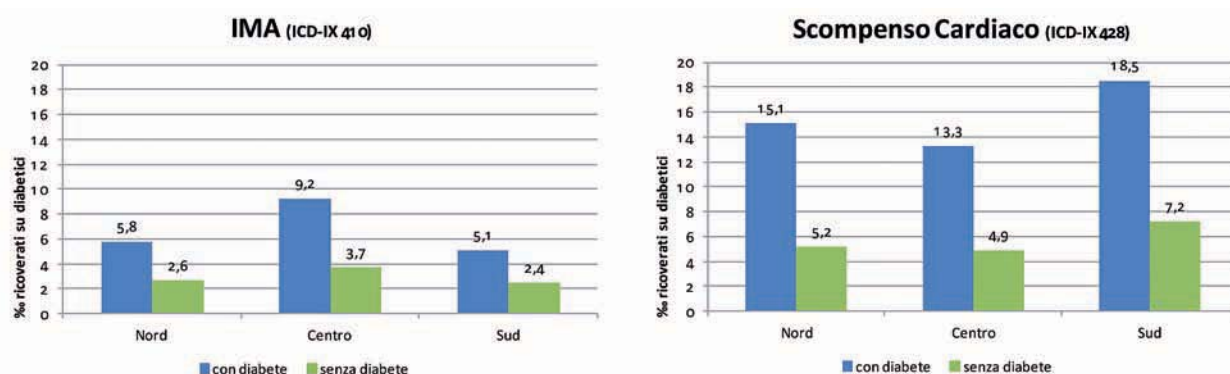
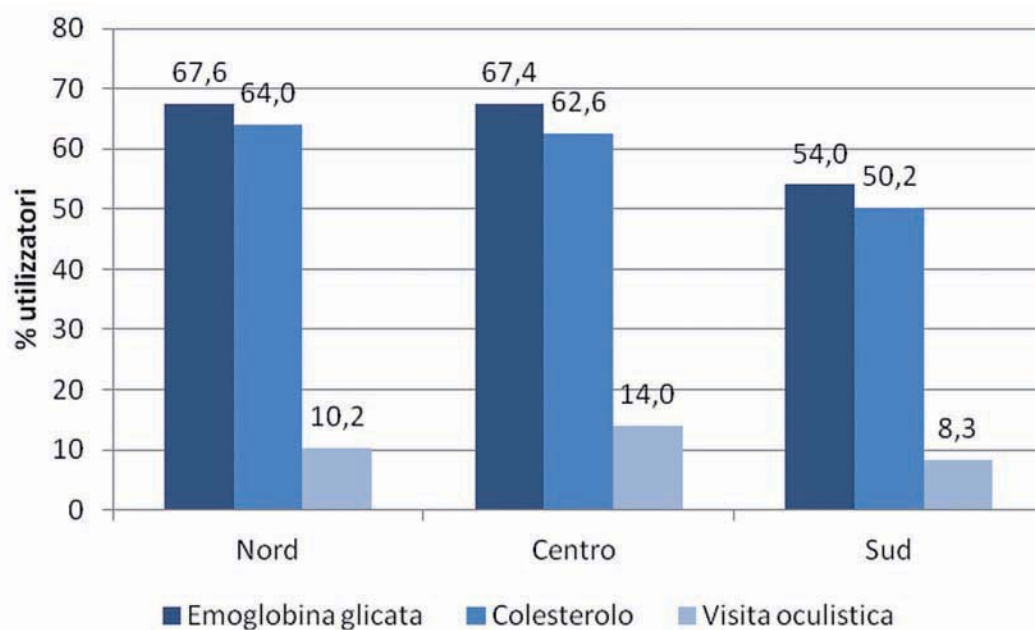


Figura 9 ♦ Focus su alcune prestazioni specialistiche (fonte: ARNO diabete).



visite sono molto inferiori a quelle raccomandate nelle linee guida: circa il 18% dei diabetici non esegue alcun esame di laboratorio, il 33% nessuna visita specialistica e l'emoglobina glicata, che dovrebbe essere misurata in tutti i diabetici almeno due volte l'anno, è stata prescritta solo nel 66% dei casi. In Figura 9 viene mostrato un focus per area territoriale su tre importanti esami diagnostici (emoglobina glicata, colesterolo, visita oculistica) in cui si rileva un maggior controllo nelle aree del Nord-Centro.

I COSTI ASSISTENZIALI INTEGRATI

La panoramica sulla variabilità territoriale non può prescindere dalla valutazione dei costi della malattia. Secondo gli ultimi dati relativi all'anno 2014, ogni persona con diabete genera un costo diretto per l'SSN di circa 2.800 €. La metà è rappresentata dai ricoveri ospedalieri (valorizzazione da tariffa DRG), il 38% dai farmaci antidiabetici e dai farmaci per

Tabella 2 ♦ I costi assistenziali integrati del diabete (fonte: ARNO Diabete).

Spesa media / anno	Con diabete	Senza diabete	Δ % Casi vs Controlli
Spesa media pro capite			
Totale farmaceutica + ricoveri + specialistica	€ 2.783	€ 1.518	83%
Farmaceutica	€ 783	€ 356	120%
di cui per antidiabetici (%)	€ 191 (24%)	-	-
Dispositivi (strisce, lancette, aghi, siringhe)	€ 119	-	-
Ricoveri ospedalieri	€ 1.396	€ 842	66%
Specialistica	€ 485	€ 320	52%

le complicanze/comorbidità, il 4% è imputabile all'utilizzo di dispositivi medici (strisce, siringhe, lancette pungidito) e il rimanente 7% a prestazioni specialistiche ambulatoriali (es. esami di laboratorio, ecografie, visite ecc...) (Tabella 2). A questi costi vanno poi aggiunti quelli relativi a prestazioni generate al di fuori del SSN, ad esempio con acquisto privato. Le limitate informazioni disponibili suggeriscono che tali prestazioni siano in progressivo aumento, non tanto perché il SSN non sappia rispondere ai bisogni dei cittadini ma per vari motivi, fra i quali il ricorso a strutture private per abbreviare i tempi di attesa o per una preferenza verso professionisti privati che garantiscono quella continuità di rapporto che è difficile da realizzare negli ambulatori del SSN. Ciononostante, proprio in considerazione della validità dell'offerta del SSN, le prestazioni erogate al suo interno, soprattutto in termini di ricoveri, farmaci ed esami diagnostici ammontano ad oltre il 90% del totale.

Oltre ai costi diretti dell'assistenza, una quota è dovuta a quelli indiretti quali le perdite di produttività, i pensionamenti precoci ecc... che sono difficili da quantificare.

In media il costo complessivo della cura è circa il doppio nelle persone con diabete rispetto a quelle senza diabete, se si considera la sola componente farmacologica, i diabetici hanno una spesa per i farmaci del 120% in più, attribuibile alle comorbidità legate alla malattia ed essenzialmente a quelle cardiovascolari.

La terapia farmacologica rappresenta circa 1/3 dei costi assistenziali del diabete in tutte le aree territoriali esaminate. In media al Sud un paziente con diabete spende di più per la componente farmaceutica e un po' meno per quella diagnostica. Da un confronto con i dati degli anni precedenti, risulta come i costi per la terapia antidiabetica siano rimasti pressoché stabili, mentre siano aumentati molto quelli dovuti agli altri trattamenti farmacologici e ai ricoveri. Questi dati suggeriscono come sia difficile ridurre i costi legati alle ospedalizzazioni e/o complicanze a favore della prevenzione. Va sottolineato infine come nella lettura e interpretazione dei costi a livello regionale occorre considerare le differenti modalità di erogazione di tutte le prestazioni (es. stesse prestazioni erogate in regimi differenti).

BIBLIOGRAFIA

1. Annuario Statistico Italiano, ISTAT 2015 – Indagine multiscope “Aspetti della vita quotidiana”.
2. Nicolucci A, Rossi MC, Lucisano G. Facts and Figures about Diabetes in Italy. Italian Diabetes Monitor 2014.
3. Monte S, et al. Database amministrativi come risorsa accessibile e strumento efficiente per l'epidemiologia cardiovascolare. Giornale Italiano di Cardiologia, vol. 7, marzo 2006, pp. 206-216.
4. Cineca-SID; Osservatorio ARNO Diabete, Rapporto 2015, Centauro, Bologna, Novembre 2015.

5. Gruppo di lavoro OsMed: L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto OsMed 2014.
6. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - dati SDO 2014 - Ministero della Salute.
7. Bruno G, Panero F. Ricoveri ospedalieri e diabete in Italia. Informatizzazione, programmazione e contenimento dei costi: una sfida per il futuro. *Il diabete*, vol. 21, n. 3, Settembre 2009.
8. Bruno G, Bonora E, Miccoli R, Vaccaro O, Rossi E, Bernardi D, De Rosa M, Marchesini G; SID-Cineca ARNO Working Group. Quality of diabetes care in Italy: information from a large population-based multiregional observatory (ARNO diabetes). *Diabetes Care* 2012 Sep; 35(9).

Ringraziamenti

Si ringrazia la dott.ssa Annalisa Ferrarese – ULSS Rovigo per il contributo apportato.

Qualità dell'assistenza nelle strutture diabetologiche

Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi

Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

INTRODUZIONE

La comunità diabetologica italiana si è contraddistinta da lungo tempo per l'attenzione al miglioramento continuo della qualità dell'assistenza. Già negli anni '90, con le iniziative del Gruppo di Studio SID-AMD per l'Applicazione della Dichiarazione di St.Vincent, era stata posta l'attenzione sulla necessità di misurare e monitorare la cura erogata, ai fini di migliorare gli esiti a lungo termine del diabete (1-2). Negli stessi anni, lo studio QuED, il primo studio di outcomes research sul diabete condotto in Italia, evidenziava la stretta relazione fra qualità dell'assistenza e risultati sia clinici che umanistici (3-8). In particolare, lo studio QuED ha permesso di sviluppare uno score di qualità della cura (Q Score), in grado di predire l'incidenza di eventi cardio-cerebrovascolari nei tre anni successivi (9). Lo score è successivamente validato in uno studio indipendente (10). Gli anni 2000 hanno visto il rapido espandersi delle iniziative rivolte alla misura della qualità della cura, non più basate su studi ad hoc, ma come parte integrante della propria pratica clinica. Il primo esempio in tal senso è rappresentato dall'esperienza di una rete di strutture diabetologiche siciliane. Grazie alla definizione di una serie di indicatori, alla estrazione di un set standard di dati dalle cartelle cliniche informatizzate e alla revisione e analisi periodica dei risultati, l'iniziativa ha permesso di evidenziare un miglioramento tangibile su una serie di misure di processo e di esito intermedio (11).

Lo studio siciliano ha aperto la strada alla più grande iniziativa di misura e miglioramento continuo della qualità dell'assistenza diabetologica a livello internazionale: gli Annali AMD. Nel 2004, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha prodotto una lista di indicatori, caratterizzati dalla capacità di descrivere aspetti rilevanti della patologia diabetica e dalla possibilità di essere misurati in modo valido, standardizzato, preciso, accurato e riproducibile. In parallelo, è stato definito uno specifico elenco di dati denominato "File dati AMD" che viene estratto grazie ad un software appositamente sviluppato. In questo modo, numerosi dati clinici sono estratti per via informatica in modo automatico, standardizzato e rigorosamente anonimo, partendo da diversi tipi di cartelle informatizzate, per il calcolo degli indicatori AMD. È stato quindi creato, su base volontaristica e senza alcun incentivo finanziario, un network di servizi di diabetologia motivati ad aderire all'iniziativa, in cui l'unico criterio di inclusione era la dotazione di una cartella clinica informatizzata in grado di estrarre il File Dati AMD. A partire dal 2004, i centri hanno fornito annualmente il loro File Dati AMD. I dati sono analizzati centralmente e pubblicati periodicamente come Annali AMD (12-13). Le strutture partecipanti sono identificate solo da un codice numerico, in modo da garantirne l'anonimato. Gli Annali utilizzano una strategia di miglioramento basata sul confronto con i centri "best performers". In altre parole, i clinici si confrontano non solo con standard di qualità teorici rappresentati dalle raccomandazioni cliniche, ma anche e soprattutto con i risultati ottenuti dai centri "migliori" che operano all'interno dello stesso sistema sanitario, in condizioni analoghe. Diventa quindi possibile misurare il divario tra cura ottimale e cura effettivamente erogata, tentare di identificare le possibili cause del gap e avere indicazioni su come modificare la pratica corrente, l'organizzazione delle attività e l'utilizzo delle risorse umane ed economiche disponibili per ridurre il più possibile tale divario.

Date le sue caratteristiche, l'iniziativa Annali AMD permette di avere un quadro attendibile e sempre aggiornato dei profili di cura erogata dalle strutture specialistiche in Italia e di monitorarne l'evoluzione nel tempo, evidenziando i punti di forza e di debolezza del sistema assistenziale.

LA QUALITÀ DELL'ASSISTENZA

Nel corso degli anni il numero di centri partecipanti all'iniziativa Annali AMD è cresciuto progressivamente, fino a raggiungere 320 strutture nel 2012, per un totale di oltre mezzo milione di assistiti (circa 28.000 con DM1 e 530.000 con DM2). L'estrazione dei dati a partire dal 2004 fino al 2011 ha consentito di valutare in senso longitudinale la qualità delle cure erogate, utilizzando un ampio numero di indicatori di processo, di risultati intermedi, di intensità terapeutica e

Tabella 1 ♦ Lista degli indicatori utilizzati nell'iniziativa Annali AMD.

INDICATORE	DESCRIZIONE
<i>Misure di processo</i>	
HbA1c	Almeno una rilevazione negli ultimi 12 mesi
Pressione arteriosa	Almeno una rilevazione negli ultimi 12 mesi
Profilo lipidico	Almeno una rilevazione negli ultimi 12 mesi
Funzionalità renale	Almeno una misura della microalbuminuria negli ultimi 12 mesi
Fondo dell'occhio	Almeno un esame negli ultimi 12 mesi
Esame del piede	Almeno un esame negli ultimi 12 mesi
<i>Misure di esito intermedio favorevoli</i>	
HbA1c ≤7.0%	Percentuale di soggetti a target
PA <130/80 mmHg	Percentuale di soggetti a target
LDL-C <100 mg/dl	Percentuale di soggetti a target
<i>Misure di esito intermedio sfavorevoli</i>	
HbA1c >8.0%	Percentuale di soggetti
PA ≥140/90 mmHg	Percentuale di soggetti
LDL-C ≥130 mg/dl	Percentuale di soggetti
eGFR <60 ml/min/m ²	Percentuale di soggetti
Microalbuminuria	Percentuale di soggetti
<i>Misure di intensità/appropriatezza terapeutica</i>	
Mancanza di trattamento insulinico nonostante HbA1c >9.0%	Percentuale di soggetti non trattati con insulina fra quelli con HbA1c >9.0%
Mancanza di trattamento antiipertensivo nonostante PA ≥140/90 mmHg	Percentuale di soggetti non trattati con antiipertensivi fra quelli con PA ≥140/90 mmHg
Mancanza di trattamento con statine nonostante LDL-C ≥130 mg/dl	Percentuale di soggetti non trattati con statine fra quelli con LDL-C ≥130 mg/dl
Mancanza di trattamento con ACE-I o sartani nonostante microalbuminuria	Percentuale di soggetti non trattati con ACE-I o sartani fra quelli con microalbuminuria
HbA1c >9.0% nonostante il trattamento insulinico	Percentuale di soggetti con HbA1c >9.0% fra quelli trattati con insulina
PA ≥140/90 mmHg nonostante il trattamento antiipertensivo	Percentuale di soggetti con PA ≥140/90 mmHg fra quelli trattati con antiipertensivi
LDL-C ≥130 mg/dl nonostante il trattamento con statine	Percentuale di soggetti con LDL-C ≥130 mg/dl fra quelli trattati con statine
<i>Qualità complessiva della cura</i>	
Q Score <15	Percentuale di soggetti con Q Score <15 (aumento dell'80% di rischio di evento cardiovascolare a tre anni rispetto a score >25)
Q Score >25	Percentuale di soggetti con Q Score > 25

di qualità globale (14). La lista degli indicatori utilizzati è riportata in Tabella 1. L'analisi degli indicatori evidenzia chiaramente il miglioramento registrato nel corso degli anni (Tabella 2). Tutti gli indicatori di processo mostrano un trend in crescita, in particolar modo il monitoraggio del profilo lipidico, passato dal 57% nel 2004 al 74% nel 2011. Fra gli indicatori di esito favorevole, è cresciuta lievemente la proporzione di soggetti con HbA_{1c} ≤7.0% (+4.8%), mentre più marcati sono stati i miglioramenti per quanto riguarda le percentuali di soggetti a target pressorio (+6.6%) e lipidico (+16.6%). In parallelo, si è assistito ad una rilevante riduzione degli esiti sfavorevoli espressi come livelli di HbA_{1c}>8.0% (-7.7%), valori pressori ≥140/90 mmHg (-11.1%) e valori di colesterolo LDL ≥130 mg/dl (-17.9%). Al miglioramento degli indicatori di esito intermedio si associa una maggiore intensità terapeutica. Sono infatti quasi raddoppiate le percentuali di soggetti trattati con insulina (dal 17.1% al 27.7%) e con farmaci antiipertensivi (dal 32.2% al 60.4%), mentre è triplicata la quota di pazienti in trattamento ipolipemizzante (dal 13.7% al 41.4%). L'esame dei trattamenti e dei target raggiunti avvalorano

Tabella 2 ♦ Indicatori di qualità della cura negli anni (modificata da Rossi MC, et al. Acta Diabetol 2015; 52: 557-571).

INDICATORE	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2004-2011	Variazione relativa 2004-2011
<i>Misure di processo</i>										
HbA _{1c}	89.5	89.8	90.4	90.8	91.2	91.9	92.2	92.3	+2.8	+3.1
Pressione arteriosa	75.2	75.1	77.1	77.1	78.2	77.5	77.1	77.8	+2.6	+3.5
Profilo lipidico	57.2	60.9	64.2	68.4	70.3	72.4	73.1	73.8	+16.6	+29.0
Funzionalità renale	39.9	40.5	39.5	38.2	38.9	40.9	42.0	44.1	+4.2	+10.5
Fondo dell'occhio	23.5	25.4	29.5	32.7	33.2	32.7	33.2	32.3	+8.8	+37.4
Esame del piede	8.7	10.8	12.1	13.7	15.0	14.7	14.9	14.9	+6.2	+71.3
<i>Misure di esito intermedio favorevoli</i>										
HbA _{1c} ≤7.0%	39.0	39.9	40.9	44.6	44.2	43.6	43.6	43.8	+4.8	+12.3
PA <130/80 mmHg	31.5	31.5	33.2	36.1	36.8	38.0	40.3	41.6	+10.0	+31.6
LDL-C <100 mg/dl	26.2	30.2	34.9	37.3	40.1	41.4	45.4	48.1	+21.9	+83.6
<i>Misure di esito intermedio sfavorevoli</i>										
HbA _{1c} >8.0%	34.9	33.3	32.2	28.9	28.7	28.2	27.6	27.2	-7.7	-22.1
PA ≥140/90 mmHg	64.0	63.7	61.9	58.9	58.2	56.6	54.4	52.9	-11.2	-17.3
LDL-C ≥130 mg/dl	39.6	35.6	31.2	29.2	26.9	26.4	23.5	21.7	-17.9	-45.2
eGFR <60 ml/min/m ²	21.5	22.2	22.8	23.8	23.3	24.1	23.8	23.8	+2.3	+10.7
Microalbuminuria	39.1	38.8	38.4	36.0	35.5	35.8	37.4	38.8	-0.3	-0.8
<i>Misure di intensità/appropriatezza terapeutica</i>										
No trattamento insulinico nonostante HbA _{1c} >9.0%	54.6	51.6	50.2	46.0	44.8	42.9	41.0	40.5	-14.1	-25.8
No trattamento antiipertensivo nonostante PA ≥140/90 mmHg	60.4	55.4	48.2	40.7	36.6	32.9	30.3	30.2	-30.2	-50.0
No trattamento con statine nonostante LDL-C ≥130 mg/dl	79.5	73.8	69.2	65.3	62.2	59.6	57.8	57.5	-22.0	-27.7
No trattamento con ACE-I o sartani nonostante microalbuminuria	15.2	13.4	10.6	7.9	7.0	6.9	6.7	7.0	-8.2	-53.9
HbA _{1c} >9.0% nonostante il trattamento insulinico	34.7	32.7	31.4	28.2	27.4	26.3	25.7	25.7	-9.0	-25.9
PA ≥140/90 mmHg nonostante il trattamento antiipertensivo	70.4	68.2	66.3	63.7	62.6	61.3	58.5	56.8	-13.6	-19.3
LDL-C ≥130 mg/dl nonostante il trattamento con statine										
<i>Qualità complessiva della cura</i>										
Q Score <15	13.5	12.3	11.0	9.3	8.5	8.1	7.6	7.5	-6.0	-44.4
Q Score >25	22.9	24.9	27.6	31.3	33.6	35.5	37.9	38.5	+15.6	+68.1

ulteriormente la presenza di progressi nell'assistenza. Si è ridotta infatti notevolmente la quota di soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA_{1c} al di sopra del 9.0% (-14.1%), di soggetti non trattati con farmaci antiipertensivi nonostante valori pressori $\geq 140/90$ mmHg (-30.2%) e di quelli non trattati con statine nonostante valori di HDL ≥ 130 mg/dl (-22.0%). In termini di appropriatezza, si è dimezzata la percentuale di assistiti con albuminuria non trattati con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (dal 15.2% al 7.0%); è inoltre diminuita significativamente la percentuale di soggetti con valori di HbA_{1c}, pressione arteriosa e colesterolo LDL francamente elevati nonostante il trattamento (Tabella 2). Infine, il miglioramento della qualità dell'assistenza è confermato dall'analisi del Q Score: la percentuale di soggetti con valori inferiori a 15 (e quindi a più elevato rischio di eventi cardiovascolari) si è ridotta dal 13.5% al 7.5%, mentre la quota con valore superiore a 25 è cresciuta dal 22.9% al 38.5%.

L'ampia rappresentatività dei centri coinvolti nell'iniziativa e la loro diffusione sul territorio nazionale ha consentito una ulteriore valutazione dei trend di miglioramento su base regionale (15). Questa analisi ha consentito di evidenziare dal 2004 al 2011 una generale riduzione del numero medio annuale di visite per paziente con DM2, passate da 2.3 a 2.0 per i soggetti in terapia con ipoglicemizzanti orali, da 2.6 a 2.4 per quelli in terapia insulinica e da 2.9 a 2.5 per quelli in terapia combinata. Sono tuttavia presenti importanti eterogeneità regionali. Ad esempio, nel 2011 un paziente con DM2 in trattamento insulinico era visto in media presso il centro di diabetologia 1.8 volte l'anno in Basilicata e Sicilia e 3.1 volte nelle Marche, mentre i pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali erano visti in media 1.6 volte l'anno in Liguria e 2.3 volte in Emilia-Romagna, nelle Marche e in Sardegna. Gli indicatori di qualità hanno documentato la persistenza di marcate variabilità regionali, sia nei trend temporali che nelle percentuali di pazienti con adeguate misure di processo, esito intermedio e di intensità terapeutica (15). Ciononostante, un miglioramento della qualità dell'assistenza è stato documentato in tutte le regioni.

Il quadro generale che emerge dall'analisi indica il raggiungimento di risultati che non possono non tradursi sugli esiti a lungo termine, sia in termini di complicanze evitate che di contenimento dei costi. A questo riguardo, è stata condotta un'analisi di costo efficacia sui risultati dell'iniziativa Annali AMD dopo 5 anni dalla sua attivazione (16). Nonostante i benefici fossero inferiori a quelli poi documentati a distanza di 8 anni, questa analisi dimostrava che, applicando i risultati ottenuti a tutte le persone con DM 2 in Italia, si sarebbero risparmiati in soli 5 anni 99.000 anni di vita ponderati per qualità, con un risparmio economico di 1.5 miliardi di euro. Su un periodo di 10 anni, gli anni di vita salvati sarebbero 429.000, con un risparmio di 6.2 miliardi di euro.

I PROBLEMI ANCORA APERTI

Nonostante la generale buona qualità dell'assistenza specialistica e il suo miglioramento nel tempo, permangono problemi che ancora necessitano di grande attenzione. In primo luogo, è ancora presente una significativa inerzia nell'intensificare la terapia. Analizzando i dati degli Annali AMD relativi ai cambiamenti di trattamento (17), è stato ad esempio evidenziato che, fra i pazienti che iniziano una terapia con analoghi lenti dell'insulina, i valori medi di HbA_{1c} erano di 8.9%. Tuttavia, già due anni prima i valori superavano l'8.0% in quasi la metà dei casi. Inoltre, poco meno del 50% dei pazienti presentava ancora valori di HbA_{1c} $> 8.0\%$ a distanza di uno e due anni dall'inizio della terapia insulinica. Un quadro identico emerge esaminando i soggetti che iniziano una terapia insulinica multi-iniettiva: oltre il 50% di essi già presentava valori di HbA_{1c} $> 8.0\%$ due anni prima e quasi la metà continuava a mostrare tali valori due anni dopo l'inizio della terapia. Questi dati documentano tanto la riluttanza nell'iniziare la terapia insulinica, quanto la insufficiente intensificazione della terapia stessa al fine del raggiungimento di un adeguato controllo metabolico.

Un altro aspetto che merita particolare attenzione è quello dell'appropriatezza terapeutica, soprattutto nei soggetti anziani e in quelli fragili. Ad esempio, un approfondimento del 2011 dei dati degli Annali AMD sul trattamento del DM2 nell'anziano (18) ha documentato che fra gli ultrasessantacinquenni in trattamento con ipoglicemizzanti orali, uno su due assumeva farmaci secretagoghi, nonostante la documentata elevata incidenza di ipoglicemie indotte da questa classe di farmaci negli anziani. Inoltre, fra gli anziani che assumevano sulfaniluree, uno su due era in trattamento con glibenclamide. Anche fra i pazienti di età ≥ 75 anni e con ridotto filtrato glomerulare (eGFR fra 31 e 60 ml/min/m²), uno su tre era in trattamento con sulfaniluree e uno su cinque con glinidi. Fra coloro che avevano un eGFR ≤ 30 ml/min/m² persisteva comunque una quota di circa il 30% di pazienti trattati con secretagoghi, prevalentemente glinidi. Infine, fra

i soggetti di età ≥ 75 anni in trattamento combinato ipoglicemizzanti orali+insulina, uno su due era trattato con insulina in associazione ad un farmaco secretagogo. Nel loro complesso, questi dati dimostrano la necessità di maggiore attenzione al controllo delle ipoglicemie, una complicanza gravata da un enorme peso clinico, sociale ed economico.

Infine, gli Annali AMD indicano con chiarezza che è necessario ridurre la variabilità fra i centri e fra le regioni sia nelle misure di processo che di risultato intermedio. Pur utilizzando tecniche statistiche avanzate che tengono conto delle eventuali differenze nelle caratteristiche delle popolazioni assistite, fin dalle prime edizioni degli Annali AMD è emersa una notevole variabilità negli atteggiamenti terapeutici e negli esiti dell'assistenza. Ad esempio, nel 2011 la classe dei DPP-IV era utilizzata nel 10.2% dei pazienti in Toscana e nel 2.5% in Sardegna, mentre i GLP-1 agonisti erano utilizzati nel 4.4% dei pazienti in Sicilia e nello 0.6% dei pazienti in Sardegna. Per quanto riguarda i farmaci ipolipemizzanti, la loro percentuale di uso variava fra il 30.5% (Umbria) e il 52.5% (Sicilia), mentre per i farmaci antiipertensivi le percentuali oscillavano fra il 47.9% in Calabria e il 72.2% in Friuli. Fra i soggetti con albuminuria, la quota di non trattati con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina era del 23.1% in Friuli, ma eccedeva il 40% in Toscana, Marche, Lazio e Campania. Analoghe eterogeneità si registrano per quanto riguarda le percentuali di soggetti fuori target dal punto di vista metabolico, dei valori pressori e dei parametri lipidici.

Ad esempio, la percentuale di soggetti con $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ oscillava fra il 21.9% nel Lazio e il 36.3% in Emilia-Romagna, la quota con valori pressori $\geq 140/90$ mmHg fra il 42.2% in Campania e il 64.9% in Veneto, e la percentuale di soggetti con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl fra il 18.7% in Lombardia e il 30.0% in Umbria.

NUOVI SVILUPPI

Il monitoraggio continuo della qualità dell'assistenza richiede una periodica revisione e aggiornamento degli indicatori, alla luce delle nuove evidenze che emergono dalla letteratura e dei conseguenti indirizzi delle linee guida o raccomandazioni per la pratica clinica.

Particolarmente rilevanti da questo punto di vista possono risultare alcuni indicatori che aiutino a comprendere l'appropriatezza di uso dei farmaci (ad esempio presenza di condizioni di fragilità, incidenza di ipoglicemie, presenza di gradi severi di insufficienza renale o epatica, profili glicemici che permettano la fenotipizzazione del paziente). In un'epoca di "medicina personalizzata" diventa inoltre fondamentale poter conoscere quali siano i target stabiliti per il singolo individuo in base alle sue caratteristiche cliniche e socio-demografiche, così da misurare la propria pratica clinica non in relazione a standard teorici e uguali per tutti i pazienti, ma in relazione a quanto stabilito e condiviso nel "contratto di cura" con la singola persona affetta da diabete.

Fra i nuovi indicatori da sviluppare e introdurre nella pratica corrente acquistano un ruolo sempre più importante le misure centrate sulla persona (qualità di vita, soddisfazione). Tali misure sono infatti di primaria importanza per due motivi. Da una parte, garantire alle persone affette da malattie croniche livelli adeguati di qualità di vita rappresenta uno degli obiettivi prioritari dell'assistenza. In secondo luogo, la qualità di vita e la soddisfazione per le cure ricevute sono importanti mediatori per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici stabiliti. Ad esempio, elevati livelli di distress legati al diabete sono responsabili di scarsa accettazione della malattia, di insufficiente adesione alle attività di self-care e alle raccomandazioni mediche e, in ultima analisi, ad un peggior controllo metabolico (19). Il riconoscimento delle persone che presentano elevati livelli di distress, l'identificazione delle barriere che esse incontrano nella gestione della patologia e il loro coinvolgimento in interventi educativi rivolti ad aumentare il livello di empowerment può rappresentare una strategia per il miglioramento del benessere psicologico e dell'adesione alle cure, con risultati positivi a lungo termine sul rischio di complicanze (20). Di converso, l'uso di terapie gravate da effetti collaterali o di difficile gestione possono aumentare il livello di distress e peggiorare il livello di controllo della patologia. Grazie a studi come il DAWN-2 (21) e il BENCH-D (19-20) disponiamo oggi di strumenti validati, riproducibili e di facile utilizzo, che permettono l'adozione nella normale pratica clinica di misure centrate sulla persona e il loro impiego per attività di benchmarking e miglioramento continuo della qualità.

Infine, in un'epoca di grande attenzione alla sostenibilità delle cure, diventa fondamentale poter documentare lo stretto rapporto fra qualità dell'assistenza, risultati clinici e impatto sui costi a breve, medio e lungo termine. Questo obiettivo può essere raggiunto sia includendo nella cartella clinica alcune informazioni chiave come ad esempio nu-

mero e motivo dei ricoveri in ospedale, sia, in maniera più esaustiva, procedendo al linkage fra dati clinici e database amministrativi (prescrizioni, prestazioni ambulatoriali, schede di dimissione ospedaliera). In tal modo sarebbe possibile correlare la qualità dell'assistenza con gli esiti clinici più importanti, desunti dalle cause di ricovero in ospedale, e con i costi diretti.

CONCLUSIONI

Il nostro Paese presenta una situazione del tutto particolare, grazie alla grande rete di strutture specialistiche, diffusa su tutto il territorio nazionale, che garantisce l'assistenza ad oltre la metà delle persone con diabete.

Questa rete è in grado di fornire cure che migliorano anno dopo anno, nonostante il sostanziale disinvestimento nell'assistenza specialistica e la crescente sofferenza dei centri diabetologici nel continuare a garantire standard qualitativi elevati. Il contrarsi del numero medio di visite annue per paziente, se in alcune realtà può rappresentare un indice di implementazione di programmi di gestione condivisa con le cure primarie, in molti casi è il riflesso dell'aumentata domanda assistenziale cui non corrisponde un parallelo adeguamento del personale sanitario dedicato. Come conseguenza, l'accesso alle cure specialistiche potrà incontrare barriere sempre maggiori, con elevati livelli di difformità fra le regioni.

Si assiste pertanto ad uno scollamento sempre maggiore fra quello che i dati ci dimostrano - una rete specialistica che eroga cure di qualità, in grado di incidere profondamente sulle aspettative di vita e sui costi sanitari - e le decisioni strategiche a livello politico, che sembrano non tenere in debito conto questa realtà. La situazione è tanto più paradossale considerando i dati epidemiologici che indicano una continua, incessante crescita della prevalenza del diabete nel nostro Paese. Se da una parte è necessario potenziare il ruolo delle cure primarie, soprattutto ai fini della prevenzione e della diagnosi precoce, dall'altra sarà inevitabile doversi confrontare con un numero sempre maggiore di persone, sia giovani che anziane, affette da diabete e da plurimorbilità, la cui gestione potrà difficilmente essere demandata in modo più o meno esclusivo alla medicina generale.

Le strutture specialistiche dovranno rispondere a questa situazione critica accrescendo ed enfatizzando il ruolo del team multidisciplinare. L'attuazione dei modelli di cura cronica, che vedono come elemento cardine l'educazione terapeutica e la responsabilizzazione della persona con diabete nella gestione della propria condizione, non può prescindere infatti dall'inserimento della persona in un percorso educativo/assistenziale che preveda competenze specifiche, da tempo sviluppate in ambito specialistico.

La comunità diabetologica, con iniziative come gli Annali AMD, ha dimostrato di prendersi carico molto seriamente del suo ruolo di erogatore di assistenza qualificata, accettando di misurarsi e di confrontarsi in un'ottica di miglioramento continuo. Il suo ruolo potrà essere ulteriormente valorizzato aumentando l'attenzione all'appropriatezza terapeutica e sviluppando indicatori specifici per il suo monitoraggio nel tempo e per la promozione di attività di benchmarking. Allo stesso modo, il team diabetologico rappresenta il setting ideale per la misura, il monitoraggio continuo ed il miglioramento delle misure centrate sulla persona, un aspetto cui non viene ancora riconosciuto a pieno il ruolo di indicatore di qualità e di mediatore dei risultati clinici.

In conclusione, mirare alla qualità della cura in senso globale, con attenzione agli esiti clinici, sociali ed economici, dovrà rappresentare sempre più una prerogativa delle strutture specialistiche, per ribadire e rafforzare il loro ruolo sia culturale che assistenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicolucci A, Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, Cavaliere D, El-Shazly M, Labbrozzi D, Mari E, Massi Benedetti M, Tognoni G, on behalf of the Italian Study Group for the Implementation of the St Vincent Declaration, Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. Patterns of care of an Italian diabetic population. *Diabetic Medicine* 1997; 14: 158-166.
2. Nicolucci A, Carinci F, Ciampi A, on behalf of the SID-AMD Italian Study Group for the Implementation of the St Vincent Declaration. Stratifying patients at risk of diabetic complications: an integrated look at clinical, socio-economic and care-related factors. *Diabetes Care* 1998; 21: 1439-1444.

3. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. The Impact of Blood Glucose Self-Monitoring on Metabolic Control and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients: An urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001; 24: 1870-1877.
4. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan H, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 423-429.
5. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (Writing Committee and Co-ordinating Centre: Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Corrado D, D'Ettore A, Nicolucci A). Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 473-480.
6. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MCE, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, on behalf of the QuED Study Group. Quality of care and Outcomes in type 2 diabetic patients. A comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 2004; 27: 398-406.
7. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MCE, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, and Nicolucci A, for the Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Impact of physicians' beliefs and practices on cholesterol levels in patients with type 2 diabetes: A longitudinal assessment. *Am Heart J* 2005; 149: 104-111.
8. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MCE, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, on behalf of the QuED Study Group. Are type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 319-327.
9. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; 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.
10. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A; AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 2011; 34: 347-352.
11. Club Diabete Sicili@. Five-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008; 31: 57-62.
12. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; 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: 2166-2168.
13. http://www.aemmedi.it/pages/annali_amd/.
14. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 2015; 52: 557-571.
15. Aiello A, Armentano G, Bulzoni R, Candido R, Ceriello A et al. Valutazione longitudinale 2004-2011 degli indicatori di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 nelle regioni italiane. *Annali AMD VIII Edizione*. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/Annali%20Regionali%202014%20web.pdf>.
16. Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini F, Kristiansen CK, Hunt B, Valentine WJ, Vespasiani G. Improving quality of care in people with Type 2 diabetes through the Associazione Medici Diabetologi-annals initiative: a long-term cost-effectiveness analysis. *Diabet Med* 2014; 31: 615-623.
17. Cimino A, Genovese S, Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini F, Pintaudi B, Ragonese M, Rossi MC. *Monografie Annali AMD 2012: Focus sul cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2*. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20oper%20web.pdf>.
18. Boemi M, Candido R, Felace G, Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini MA, Perrelli A, Rossi MC. *Monografie Annali AMD 2011: Focus sugli anziani con diabete*. <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf>.

19. Pintaudi B, Lucisano G, Gentile S, Bulotta A, Skovlund SE, Vespasiani G, Rossi MC, Nicolucci A; BENCH-D Study Group. Correlates of diabetes-related distress in type 2 diabetes: Findings from the benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study. *J Psychosom Res* 2015; 79: 348-354.
20. Rossi MC, Lucisano G, Funnell M, Pintaudi B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, Skovlund SE, Vespasiani G, Nicolucci A; BENCH-D Study Group. Interplay among patient empowerment and clinical and person-centered outcomes in type 2 diabetes. The BENCH-D study. *Patient Educ Couns* 2015; 98: 1142-1149.
21. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, Comaschi M, Hermanns N, Ishii H, Kokoszka A, Pouwer F, Skovlund SE, Stuckey H, Tarkun I, Vallis M, Wens J, Peyrot M; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 767-777.

La certificazione di qualità in Diabetologia

Emanuela Orsi, Maria Antonella Meneghini

Endocrinologia, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

INTRODUZIONE

Certificare un'organizzazione significa stabilire che la stessa sta operando secondo una metodologia volta a garantire il circolo virtuoso della Qualità. La certificazione è quindi la via più trasparente per dimostrare l'eccellenza dell'organizzazione e l'esistente processo di miglioramento continuo della Qualità.

La necessità di una garanzia della qualità, nell'accezione moderna, è nata intorno agli anni cinquanta in Giappone quando il rispetto delle specifiche tecniche non bastava più a garantire la qualità del prodotto, occorreva pensare anche a specifiche organizzative.

In particolare, cambia l'approccio alla produzione che passa dall'essere passivo all'essere proattivo, basato non solo sulla rimozione della non qualità (in fase di solo collaudo con l'eliminazione dei prodotti non conformi/difettosi, con tutti i costi derivati), ma anche sulla prevenzione delle irregolarità attraverso la progettazione e l'applicazione di un modello organizzativo formale "Sistema Qualità", capace di ridurre la possibilità di generare errori.

Inizia a farsi strada, quindi, l'idea che le organizzazioni ben strutturate, che attuano strategie corrette e che applicano correttamente le procedure, siano in grado di offrire ai propri clienti un'adeguata confidenza del rispetto di determinate specifiche di prodotto.

Solo negli anni Settanta, invece, il punto di riferimento si allarga da chi produce a chi riceve il prodotto e si inizia a parlare di qualità anche in termini di soddisfazione del cliente.

Nel 1994 sono emanate alcune norme dall'International Organization for Standardization (le norme UNI EN ISO serie 9000) che contengono i requisiti minimi che le aziende devono soddisfare per impostare la propria attività secondo criteri di garanzia della qualità. La famiglia delle norme ISO 9000, fra altre norme applicabili ai sistemi qualità, comprende tre norme utilizzabili come riferimento per l'ottenimento della certificazione, la ISO 9001, la ISO 9002 e la ISO 9003. In particolare, la ISO 9001, arrivata oggi all'edizione 2015, è quella di riferimento nel caso l'azienda voglia certificare l'organizzazione a sistema qualità per tutte le fasi di processo: progettazione, sviluppo, fabbricazione, installazione ed assistenza di prodotti o servizi.

In Italia il contributo più importante per l'introduzione della cultura della qualità nelle strutture ospedaliere e nelle prassi sanitarie proviene dalla legislazione; nell'art. 10 del D.lgs 502/92 viene fatto esplicito riferimento alla necessità di adottare specifici sistemi di valutazione e controllo della qualità all'interno delle strutture sanitarie, dando luogo, con l'istituzione dei diversi accreditamenti regionali, a sistemi differenziati da Regione a Regione, che in alcuni casi hanno previsto l'adozione del Sistema di Gestione ISO 9001. La certificazione ISO 9001, inoltre, è attualmente considerata requisito distintivo di un'organizzazione che eroga attività formative in ambito sanitario, con conseguente rilascio di crediti ECM (Educazione Continua in Medicina), tale da garantire la capacità dell'organizzazione di lavorare secondo criteri di efficacia, efficienza e di soddisfazione di docenti e discenti.

Nel 2010, la Società Italiana di Diabetologia ha scelto volontariamente, pertanto, di iniziare il percorso di certificazione ISO 9001 della Formazione, attività strategica nella sua Mission, allo scopo di migliorare ulteriormente i livelli di qualità di tutte le fasi organizzative dell'evento formativo: progettazione, realizzazione e rilascio della certificazione ECM.

Questo percorso ha richiesto un impegno notevole per la messa a punto dell'architettura documentale, la descrizione dei processi, propedeutica alla fase di monitoraggio e di valutazione del sistema di gestione dell'organizzazione.

Per ottenere la Certificazione ISO 9001 la SID si è sottoposta ad una valutazione da parte di un Organismo di Certificazione, deputato a verificare, sia da un punto di vista documentale che di attuazione dei processi, la compliance dell'organizzazione ai requisiti della normativa ISO 9001.

L'ente di certificazione che ha condotto l'audit esterno, successivo ad uno interno, è stato Bureau Veritas Certification che rientra tra gli organismi ufficialmente riconosciuti a livello nazionale per il rilascio della certificazione ISO 9001, accreditato ad ACCREDIA, istituto nazionale *super partes* che a sua volta controlla gli ispettori degli Enti di certificazione accreditati. Dal 2010, annualmente, la SID è visitata dall'ente di Certificazione: il primo anno allo scopo del rilascio del Certificato ISO 9001, il secondo e terzo anno per il mantenimento dello stesso e così via di triennio in triennio.

Grazie all'ottenimento della Certificazione ISO 9001, la SID, ha anche potuto ottenere, sempre nel 2010, fra poche altre Società Scientifiche, la qualifica di Provider, che viene periodicamente confermata da audit da parte di Age.Na.S.

IL SISTEMA DELLA QUALITÀ

La qualità di un servizio è rappresentata dalle caratteristiche che gli consentono di soddisfare le attese di chi lo utilizza. Fatti salvi gli obblighi normativi, infatti, non si può individuare un livello "assoluto" di qualità di un servizio: sono le esigenze degli utilizzatori a definire di volta in volta le caratteristiche che lo stesso deve possedere per soddisfarli.

Attraverso l'adozione del sistema ISO 9001, pertanto, la SID ha formalizzato il suo orientamento alla soddisfazione non solo dei docenti/discenti, ma anche di tutti i Soci che "intervista" periodicamente grazie alla compilazione di questionari di customer satisfaction. In questo modo, attraverso le Sezioni Regionali, si richiede quali esigenze formative la SID, attraverso il Comitato Didattico, deve coprire.

La qualità, infatti, non rappresenta un aspetto tecnico, regolamentato per lo più dalla normativa di riferimento, ma soprattutto aspetti organizzativi e gestionali che devono coinvolgere tutta la Società, compresa la Direzione, il Consiglio Direttivo e i Soci. La Direzione nella figura del Presidente, deve avere in merito una precisa politica e ne deve curare l'attuazione attraverso i delegati, anche considerando lo stretto rapporto esistente tra qualità ed efficienza societaria. È fondamentale che la Società metta in atto processi di comunicazione e di feed-back, atti a modificare i processi laddove necessario per garantire il miglioramento continuo della qualità e la soddisfazione degli utilizzatori dei servizi offerti.

LA NORMA ISO

La normativa ISO delinea i requisiti per i sistemi di gestione della qualità all'interno delle Aziende. Sono norme generali e flessibili, applicabili a processi aziendali molto diversi. In particolare, la ISO 9001 è lo standard più conosciuto e utilizzato per i sistemi di gestione della qualità di tutto il mondo, e attualmente è disponibile una versione aggiornata al 2015. Va detto che l'adozione della certificazione ISO 9001 non è obbligatoria, ma il suo possesso rappresenta un "marchio" ormai indispensabile per l'evidenza di qualità.

IL PROCESSO DI CERTIFICAZIONE

Il processo di certificazione avviene attraverso visite ispettive (audit) che solitamente prevedono due fasi: l'esame della documentazione predisposta dall'azienda e la visita presso il sito. Per esempio, gli audit che sono stati effettuati per la certificazione ISO per l'attività formativa della SID, hanno previsto da parte dell'Ispettore una visita in sede istituzionale per la verifica della parte documentale e una visita nella sede di evento formativo.

Nella fase iniziale, in previsione della prima visita che viene effettuata per ottenere la Certificazione, deve essere messa a punto la documentazione necessaria:

- Il Manuale Qualità;
- Il Documento Organizzativo;
- Le Procedure;
- Le Istruzioni Operative;
- La modulistica utile al tipo di servizio per cui si intende ottenere la certificazione (per SID: la Formazione).

Nel corso della valutazione vengono verificate le evidenze della gestione societaria, tramite anche interviste al personale, osservazione dei processi descritti nel Manuale Qualità e raccolta di informazioni documentate (es. la modulistica compilata per l'organizzazione di un evento formativo).

A seguito della valutazione, possono essere riscontrate delle anomalie (non conformità NC) fra quanto attuato dell'organizzazione e la norma di riferimento e/o dalle procedure definite dall'organizzazione, a seguito delle quali l'organizzazione attua azioni volte a risolvere la non conformità. In alcuni casi l'Organismo di Certificazione può decidere di eseguire una verifica supplementare per accertare l'effettivo superamento della non conformità. Infatti, le non conformità sono solitamente classificate per gravità tra NC maggiori e NC minori. Esistono poi le cosiddette Osservazioni, che sono o proposte di miglioramento oppure piccole imperfezioni che non pregiudicano la conformità sostanziale di un determinato punto della norma o attività.

Anche nel corso delle verifiche annuali di sorveglianza possono essere riscontrate delle non conformità che l'organizzazione deve impegnarsi a risolvere. Esistono poi gli audit straordinari (anche detti audit di *follow-up*) eseguiti qualora le non conformità rilevate "aperte" fossero particolarmente gravi o numerose: in questi casi occorre effettuare una valutazione aggiuntiva, successiva all'audit che ha rilevato tali anomalie, onde poter "chiudere" le non conformità. Ad ogni audit viene redatto un verbale in cui l'Ispettore riassume il risultato della visita ispettiva, indica eventuali NC e rilascia eventuali osservazioni, a cui la Società deve rispondere entro tempi concordati o deve dare evidenza della risoluzione alla visita successiva.

Al termine del percorso, l'Organismo rilascerà certificato di conformità, relativamente all'ambito a cui di riferisce la certificazione stessa.

IL RIESAME DELLA DIREZIONE

Il Riesame della Direzione è il momento centrale e forse più importante di tutto il sistema di gestione per la qualità. La Direzione, infatti, raccoglie in un Report/Rapporto tutte le informazioni presenti nell'organizzazione (esiti delle verifiche, degli indicatori di monitoraggio, registrazioni di NCc, risultati della customer, andamento di progetti in corso) e ne fotografa l'andamento. Questa fotografia serve per poter effettuare opportune valutazioni di tutti i processi dell'organizzazione e definire azioni o progetti di miglioramento. Un Riesame non è tale se non è caratterizzato da elementi in uscita che rappresentano la tensione dell'organizzazione al miglioramento continuo.

CONCLUSIONI

Va sottolineato che possedere la certificazione per una Società non significa il raggiungimento dell'eccellenza, bensì la capacità dell'organizzazione di tenere sotto controllo i processi e, attraverso questo, di attuare il miglioramento continuo. La Società che decide volontariamente di certificarsi secondo i requisiti della norma ISO non solo si impegna a documentare le attività svolte, a monitorarle e a valutarle con costanza, ma si impegna ad iniziare un percorso, che nella logica del miglioramento continuo, non finisce mai.

L'obiettivo finale, nel nostro caso rappresentato dal miglioramento dell'efficacia dell'attività formativa e dalla soddisfazione dei Soci e dei fruitori non soci delle attività, giustifica ampiamente questo importante sforzo da parte di tutti coloro che nella SID lavorano.

BIBLIOGRAFIA

1. Norma UNI EN ISO 9001: 2008.

Linee guida e standard di cura cui ispirarsi

Marco G. Baroni¹, Carla Giordano², Edoardo Mannucci³, Gianluca Perseghin⁴

Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università "La Sapienza", Roma¹; Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo²; Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università di Firenze³; Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano e Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza⁴

LE LINEE GUIDA: BENEFICI, LIMITI E UTILIZZO

Le linee guida di pratica clinica di alta qualità, basate sulle evidenze, offrono un metodo per colmare il divario tra politiche sanitarie, buona pratica clinica, contesti locali e scelte dei pazienti.

Negli ultimi decenni, le linee guida cliniche sono diventate sempre più una parte importante della pratica clinica. Quotidianamente, le decisioni al letto del paziente, le regole di funzionamento di ospedali e cliniche, e la spesa sanitaria da parte dei governi e amministratori sono influenzate dalle linee guida.

In una prima descrizione dell'Institute of Medicine, le linee guida erano definite "raccomandazioni elaborate in modo sistematico per assistere le decisioni di medici e pazienti sulle modalità di assistenza appropriate da adottare in specifiche circostanze cliniche" (1). La loro funzione è "formulare esplicite raccomandazioni con il preciso intento di influenzare la pratica clinica". Nel 2011 la definizione è stata aggiornata a: "Le linee guida cliniche sono dichiarazioni che includono raccomandazioni intese a ottimizzare l'assistenza ai pazienti, formate attraverso una revisione sistematica delle prove e una valutazione dei benefici e danni delle possibili opzioni di cura alternativa" (2).

Il grande interesse generale che si è sviluppato intorno alle linee guida cliniche origina dai problemi che la maggior parte dei sistemi sanitari devono affrontare: l'aumento dei costi di assistenza sanitaria, alimentati da un aumento della domanda di assistenza, da tecnologie sempre più costose, associate all'invecchiamento della popolazione. A queste si aggiunge la variabilità nell'offerta dei servizi sanitari tra providers, ospedali e aree geografiche, e l'ipotesi che almeno alcune di queste variazioni derivino da cure inadeguate, sia per un uso eccessivo o un sottoutilizzo di risorse; infine il desiderio intrinseco di operatori sanitari di offrire, e dei pazienti di ricevere, le migliori cure possibili. I medici, i politici, e i contribuenti vedono le linee guida come strumento per rendere l'assistenza più consistente ed efficace e per colmare il divario tra ciò che i medici fanno e quanto le prove scientifiche dimostrano.

Benefici e limiti delle linee guida

Il vantaggio principale di linee guida è di migliorare la qualità delle cure ricevute dai pazienti. Tuttavia, possibili benefici derivanti dalle linee guida sono evidenti anche per il personale sanitario e per i sistemi.

Benefici e limiti per i pazienti

Per i pazienti le linee guida che promuovono interventi di provata efficacia e scoraggiano quelli inefficaci hanno il potenziale per ridurre la morbilità e la mortalità e migliorare la qualità della vita. Le linee guida possono anche migliorare la consistenza delle cure; gli studi dimostrano come la frequenza con cui le procedure vengono eseguiti varia notevolmente

tra medici, specialità, e regioni (3). Pazienti con problemi clinici identici ricevono cure differenti a seconda del loro medico, ospedale, o posizione geografica. Le linee guida offrono un rimedio, rendendo più probabile che i pazienti siano curati nello stesso modo indipendentemente da dove e da chi sono trattati.

Attraverso la pubblicazione di versioni per i “consumatori” le linee guida aumentano la consapevolezza dei pazienti verso la loro malattia e le cure da ricevere. In questo modo il paziente è reso più partecipe nelle scelte cliniche che lo riguardano, permettendogli scelte personalizzate. Infine, le linee guida cliniche possono aiutare i pazienti a influenzare le scelte di politica sanitaria. Linee guida che richiamino l’attenzione su problemi di salute e su servizi clinici poco riconosciuti, su interventi di prevenzione, su categorie di pazienti trascurate e su gruppi ad alto rischio, possono modificare le scelte politiche. Servizi che non sono stati precedentemente offerti ai pazienti possono essere resi disponibili come risposta alle indicazioni appena rilasciate.

Ovviamente per i pazienti ci sono anche dei limiti e dei potenziali rischi nelle linee guida.

Raccomandazioni che non prendono in considerazione alcune evidenze possono determinare delle pratiche cliniche non ottimali, inefficaci o persino negative. Linee guida che sono inflessibili possono creare danni, non lasciando spazio sufficiente ai medici di adattare le cure alle caratteristiche personali dei pazienti. Così il beneficio più spesso propagandato delle linee guida – più consistenza nella pratica clinica e ridotte variazioni nell’assistenza – può andare a scapito della riduzione di cure individualizzate per i pazienti con speciali esigenze.

Benefici e limiti per i medici e operatori sanitari

I benefici offerti dalle linee guida agli operatori sanitari sono evidenti: raccomandazioni per i medici che sono incerti su come procedere, cambiamenti nelle abitudini di medici che utilizzano pratiche obsolete, miglioramento nella consistenza delle cure, fornitura di raccomandazioni autorevoli che rassicurino gli operatori circa l’adeguatezza delle loro politiche. Le linee guida basate sull’evidenza permettono di definire quali interventi siano di provato beneficio e documentano la qualità dei dati a supporto. Avvisano i medici degli interventi non supportati da evidenze scientifiche, rafforzano l’importanza e le modalità di valutazione critica, e richiamano l’attenzione alle pratiche inefficaci, pericolose, e dispendiose.

Indicando le linee guida i processi diagnostici, terapeutici e gli obiettivi, esse permettono una valutazione complessiva dei processi assistenziali, determinandone anche le modifiche.

Ovvie limitazioni derivano da linee guida incomplete o superficiali, che possono determinare scelte cliniche sbagliate o persino dannose per i pazienti. Anche la pubblicazione di linee guida in conflitto tra loro (ad esempio da società scientifiche diverse sulla stessa patologia) possono determinare conseguenze negative. Dal punto di vista professionale, i medici possono essere giudicati in modo non corretto se il giudizio si basa solo sulle linee guida e la loro applicazione. L’utilizzo di algoritmi diagnostici o terapeutici binari (sì/no) non rendono certamente giustizia alla complessità delle malattie, così come linee guida troppo articolate e lunghe diventano difficili da seguire e poco pratiche.

Benefici e limiti per i sistemi amministrativi sanitari

I sistemi sanitari che forniscono servizi, e gli enti governativi (o assicurativi) che pagano per loro, hanno scoperto che le linee guida cliniche possono essere efficaci nel migliorare l’efficienza (spesso attraverso la standardizzazione di cura) e ottimizzare i costi. L’implementazione di alcune linee guida può ridurre le spese per i ricoveri, per i farmaci, per la chirurgia e per altre procedure. Pubblicizzazione l’aderenza alle linee guida può anche migliorare l’immagine pubblica, inviando messaggi d’impegno verso eccellenza e qualità. Certamente il motivo economico dietro le linee guida cliniche è una delle ragioni principali per la loro popolarità tra i “payors”.

I potenziali danni ai sistemi sanitari e ai contribuenti possono derivare dalle linee guida se il seguirle determina eccesso di utilizzo di risorse, compromissione dell’efficienza operativa, o sprechi di risorse limitate. Alcune linee guida cliniche, in particolare quelle sviluppate da gruppi di medici non preoccupati per i costi dei finanziamenti, possono raccomandare interventi costosi che potrebbero essere inaccessibili o andare a scapito di altri interventi altrettanto efficaci ma meno costosi. Infine, linee guida che concludono che una procedura o un trattamento mancano di evidenza sul loro beneficio possono essere interpretata da organismi di finanziamento come un’indicazione a sospendere gli investimenti nella ricerca in quel campo.

Buone e cattive linee guida: tra rigore formale e correttezza sostanziale

Le linee guida si possono considerare pienamente affidabili soltanto quando vengono costruite e revisionate con metodi rigorosi. È necessario che esse prendano in considerazione tutte le evidenze disponibili – se possibile con qualche forma di ricerca sistematica –, che valutino l'evidenza secondo schemi e criteri pre-fissati e uniformi, che vengano condivise da una comunità scientifica sufficientemente ampia e ricca di competenze specifiche. Senza queste caratteristiche, le linee guida rischiano di ridursi a opinioni, magari condivise all'interno di un ristretto gruppo di esperti autorevoli, ma comunque contestabili. Il rigore formale è quindi un requisito fondamentale delle linee guida.

Al tempo stesso, un'attenzione eccessiva per la forma delle raccomandazioni può essere, in alcuni contesti, fuorviante. Le linee guida rappresentano una sintesi delle evidenze esistenti; evidenze incomplete, o di scarsa qualità, generano linee guida di scarsa qualità. Gli estensori delle linee guida devono essere molto attenti a evitare che l'incompletezza dell'evidenza generi delle vere e proprie distorsioni nelle raccomandazioni, integrando i risultati degli studi con un solido ragionamento clinico.

Durata delle linee guida

Autorità ed esperti hanno sottolineato che le linee guida non sono utili per i medici a meno che non siano aggiornate costantemente e non contengano le conoscenze scientifiche più attuali (1). In una rassegna che ha valutato 17 linee guida pubblicate negli USA, è stato utilizzato un metodo per stimare quando le linee guida diventano obsolete (4). Dall'analisi dei dati è emerso che la metà delle linee guida erano totalmente superate dopo 5.8 anni, e la maggioranza delle linee guida non era più valida dopo 3 anni, concludendo che l'aggiornamento è necessario dopo 2-3 anni dalla loro pubblicazione.

Conclusioni

Il giudizio sulla qualità e applicabilità delle linee guida varia molto da un gruppo di utilizzatori all'altro. Linee guida prodotte da governi o amministratori per controllare i costi possono rappresentare politiche pubbliche responsabili, ma possono essere viste dai medici e pazienti come una violazione della propria autonomia decisionale. Linee guida sviluppate da specialisti possono sembrare autoreferenziali, con pregiudizi, e non adatte ai medici generalisti. Anche per gli specialisti, linee guida sviluppate senza il loro contributo potrebbero apparire prive di competenze adeguate. Linee guida inflessibili con regole rigide su ciò che è appropriato sono popolari con i dirigenti, revisori di qualità, e gli avvocati, ma sono descritti come “libro di cucina della medicina” da parte dei medici di fronte a problemi clinici non uniformi.

Le linee guida cliniche offrono quindi una possibilità per migliorare la qualità delle cure. Le linee guida cliniche hanno senso quando i medici non hanno chiaro quale sia la pratica clinica appropriata, soprattutto quando ci sono prove scientifiche in grado di fornire una risposta. Esse sono poco utili in altri contesti. Ad esempio quando i medici hanno già le informazioni contenute nelle linee guida, chi si occupa di migliorare la qualità dovrebbe riorientare gli sforzi per migliorare l'applicazione delle linee guida, piuttosto che la loro conoscenza.

E certo, tuttavia, che utilizzate nel modo corretto le linee guida rappresentano uno strumento utilissimo per la pratica clinica, e sono fondamentali per la definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici in medicina

GLI STANDARD DI CURA ITALIANI PER IL DIABETE

La storia

Gli Standard 2007

Nel 2006 i direttivi SID e AMD hanno preso la decisione di avviare la preparazione di *Standard di cura italiani per il diabete* condivisi, per dare uno strumento alla Comunità Diabetologica Italiana utile alla definizione di una buona pratica clinica basata sulle evidenze e sull'aggiornamento scientifico.

Seguendo le indicazioni suggerite dalla International Diabetes Federation (“The IDF does not recommend ‘reinventing the wheel’, but does strongly encourage the redesign of the wheel to suit local circumstances”) (5), e per ovvie considerazioni di utilizzo razionale delle risorse umane ed economiche, è stato deciso di preparare i nuovi *Standard di cura italiani per il diabete* derivandoli da linee guida già esistenti. Attraverso la valutazione critica del documento originale delle

“Standards of medical care in Diabetes 2007” dell’ADA e di altre linee guida internazionali, o, quando necessario, delle fonti primarie disponibili in letteratura, è stato prodotto la prima edizione degli *Standard Italiani*, corredata di livelli di evidenza e raccomandazioni. Il documento è stato inoltre integrato con linee guida italiane preesistenti, con dati e annotazioni sulla specifica situazione italiana e con aspetti non considerati dal documento dell’ADA. Infine, sono stati aggiunti alle raccomandazioni degli indicatori di processo o di esito, già sperimentati con il File dati AMD, con il fine di fornire degli strumenti di verifica.

In seguito delle decisioni descritte in precedenza, è stato organizzato e implementato il processo che ha portato alla prima edizione degli *Standard di cura italiani per il diabete 2007*.

Veniva richiesta la preparazione di un documento tecnico, creato da esperti e discusso da una giuria, e che venisse ratificato come documento ufficiale di posizione delle Società Scientifiche. È stato quindi nominato il Gruppo di Redazione, costituito da 20 diabetologi con un Comitato di Coordinamento formato da quattro diabetologi, che ha curato la stesura degli argomenti specifici del testo. Il Gruppo di Redazione si è avvalso dell’apporto di alcuni consulenti esperti in metodologia, Evidence Based Medicine (EBM) e Qualità, e di un consulente diabetologo pediatra indicato dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

Al fine di garantire la migliore efficacia applicativa del documento, è stata creata una Giuria interdisciplinare, costituita, oltre che da diabetologi, anche da membri di altre professioni sanitarie dedicate alla cura del diabete e da membri “laici”. Questa Giuria era formata da sette diabetologi nominati da AMD, sette diabetologi nominati da SID, un dietologo, un neurologo, un nefrologo, un cardiologo, un pediatra, due medici di medicina generale, un esperto in educazione terapeutica, un infermiere, un podologo, un dietista, un giurista, un esperto in bioetica, un rappresentante del Ministero della Sanità, un epidemiologo, un esperto in economia sanitaria, un membro del Tribunale del Malato, un esperto in qualità, un esperto in problematiche politico-organizzative per un totale di 33 persone.

Questa Giuria ha ricevuto il testo preliminare del documento ed ha ascoltato, in un incontro di *Consensus* tenutosi a Frascati nel novembre 2006, aperto anche ai Consigli direttivi nazionali e ai Presidenti delle sezioni regionali di AMD e SID, le presentazioni dei singoli argomenti e alcuni quesiti su aspetti controversi del documento. La Giuria, in seguito, in riunione a porte chiuse, ha valutato analiticamente il documento e in una sessione conclusiva in plenaria ha presentato e motivato le critiche, le osservazioni e le proposte finalizzate ad una prima revisione del documento.

Sulla base delle conclusioni della Giuria, il Gruppo di Redazione ha curato una seconda versione del documento, richiedendo per questa seconda fase di revisione il contributo di alcuni esperti e dei responsabili dei Gruppi di Studio di AMD e SID.

La rivalutazione da parte della Giuria del documento nella sua seconda versione ha permesso da parte del Comitato di Coordinamento la stesura del documento conclusivo, documento che, una volta ottenuto l’approvazione finale dei Consigli direttivi nazionali di AMD e SID, è stato presentato e pubblicato nel 2007.

Gli Standard 2010

Negli anni 2009-2010 i Consigli direttivi nazionali di AMD e SID hanno ritenuto necessario l’aggiornamento del precedente documento del 2007.

I Consigli direttivi nazionali di AMD e SID hanno stabilito che la revisione si svolgesse con una metodologia simile a quella che aveva portato alla stesura dei primi *Standard*, quindi con la partecipazione di esperti e discussione del documento da parte di una giuria multidisciplinare.

In questa revisione il Gruppo di Redazione era costituito da 25 diabetologi con un Comitato di Coordinamento di quattro diabetologi, ed ha curato l’aggiornamento o il rifacimento di argomenti specifici del testo, oltre all’aggiunta di nuove tematiche emergenti, non trattate nella versione precedente.

Anche in questa edizione degli *Standard* è stata istituita una Giuria il più possibile interdisciplinare, costituita – oltre che da diabetologi – da altri medici specialisti e membri di altre professioni sanitarie comunque implicati della cura delle persone con diabete, e da membri “laici”.

A differenza della versione “2007”, la prima stesura del testo aggiornato è stata pubblicata per 20 giorni online sui website di AMD e SID. Seguendo le regole suggerite per le linee guida internazionali, ai soci delle due società, e a chiunque volesse intervenire con critiche, suggerimenti, integrazioni, è stato messo a disposizione un indirizzo di posta elettro-

nica cui fare riferimento. Questi suggerimenti e critiche hanno integrato le osservazioni e i suggerimenti forniti dai membri della giuria.

Valutati analiticamente e criticamente i nuovi contributi, il Gruppo di Redazione ha curato la versione tecnica finale del documento. Quest'ultimo ha, infine, ottenuto l'approvazione dei Consigli direttivi nazionali di AMD e SID. La versione definitiva è stata resa poi disponibile ai soci.

Gli Standard 2014

Già nella prefazione dell'edizione 2007 degli *Standard* era affermato che: "Sono previsti, come per tutte le linee guida, aggiornamenti periodici del documento curati da una Commissione nominata allo scopo". Anche nell'edizione del 2010 veniva affermato che: "È previsto un aggiornamento del documento, a cura di una Commissione nominata allo scopo, ogni due anni". Pertanto, a distanza di 2 anni dall'ultima edizione, i direttivi SID e AMD hanno deciso di procedere ad una revisione degli *Standard Italiani*, stabilendo anche la necessità di procedere all'utilizzo di nuove metodologie per rendere gli *Standard* più indipendenti, obiettivi e rigorsi, e applicabili dalla comunità diabetologica Italiana (Tabella 1). Il comitato di redazione, coordinato da 4 diabetologi di nomina SID/AMD, e costituito da 30 diabetologi, ha pertanto applicato le metodologie proposte dal documento Agree (Appraisal of Guidelines REsearch & Evaluation in Europe) (6). Scopo dello strumento AGREE è quello di fornire un quadro di riferimento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Per qualità di una linea guida s'intende la valutazione del grado in cui i potenziali errori sistematici (bias) che possono presentarsi nel corso dell'elaborazione sono stati adeguatamente considerati, della validità interna ed esterna delle raccomandazioni e della loro applicabilità nella pratica clinica.

La valutazione richiede quindi la formulazione di giudizi sui metodi adottati per l'elaborazione della linee guida, sul contenuto delle raccomandazioni finali e sui fattori inerenti alla loro adozione nella pratica (Tabella 2).

Dall'analisi critica dei documenti degli *Standard* "2007" e "2010", valutati mediante lo strumento AGREE, era apparso necessario lavorare su due punti fondamentali degli *Standard*, che permettessero di migliorare la qualità complessiva del documento.

Tabella 1 ♦ Standard Italiani 2014 – Highlights.

1. Documento online di facile consultazione.
2. Possibilità di scaricare il pdf del documento.
3. Possibilità di "personalizzare" il documento con annotazioni, evidenziazioni, commenti, ad uso personale.
4. Possibilità di visualizzare e scaricare lavori, review, documenti di consenso, altre linee guida.
5. Possibilità di aggiornamento continuo con lavori, review, documenti di consenso, altre linee guida, appena disponibili.
6. Possibilità di aggiornare singole raccomandazioni e singoli commenti degli Standard, non appena si siano accumulate sufficienti evidenze (aggiornamento continuo), senza dover aspettare di aggiornarlo in toto.

Tabella 2 ♦ Il metodo AGREE: criteri di valutazione.

1. Obiettivo e motivazione (item 1-3): obiettivi generali della linea guida, specifici quesiti clinici affrontati e la popolazione di pazienti cui si rivolge.
2. Coinvolgimento delle parti in causa (item 4-7): misura in cui la linea guida rappresenta le opinioni dei suoi potenziali utilizzatori.
3. Rigore della elaborazione (item 8-14): processo utilizzato per identificare e sintetizzare le informazioni scientifiche, per formulare le raccomandazioni e per mantenerle aggiornate.
4. Chiarezza e presentazione (item 15-17): formulazione e formato della linea guida.
5. Applicabilità (item 18-21): possibili implicazioni organizzative, economiche e sui comportamenti professionali.
6. Indipendenza editoriale (item 22-23): l'indipendenza delle raccomandazioni e l'esplicito riconoscimento di possibili conflitti di interesse da parte del gruppo che ha elaborato la linea guida.

Il primo aspetto riguardava l'indipendenza editoriale, ed è per questa ragione che l'edizione 2014 non prevedeva alcun supporto economico, se non quello delle due Società SID e AMD.

Il secondo aspetto, più lungo e complesso da realizzare, riguardava la necessità di raccogliere il più ampio numero di opinioni da parte di tutti i potenziali utilizzatori degli *Standard*. Contemporaneamente, era stata avvertita l'esigenza che il processo di revisione, seppure il più largamente condiviso, fosse agile e veloce.

È stato quindi creato un sistema di redazione online, sempre accessibile, che consentisse l'aggiornamento e l'inserimento dei contenuti da parte dei redattori sul capitolo a loro assegnato, fino alla stesura finale del documento. Il documento finale è stato pubblicato per la prima volta su un sito interattivo creato ad hoc, dove sono stati presentati i testi dei capitoli e una serie di link riferiti ai contenuti di ogni singola parte, come linee guida, revisioni sistematiche, meta-analisi, lavori originali di particolare rilievo, documenti ufficiali, leggi, circolari, siti di organizzazioni.

Obiettivo della pubblicazione online era anche di permettere l'aggiornamento continuo dei singoli argomenti, quando l'evoluzione delle conoscenze rendeva necessaria una rapida modifica delle raccomandazioni da parte delle società scientifiche diabetologiche. L'aggiornamento dei contenuti dei capitoli era comunque previsto con cadenza almeno biennale.

L'assegnazione del grading

Negli *Standard di Cura*, sin dall'edizione "2007" le raccomandazioni sono qualificate con un certo grado di Livello di prova (LDP) e di Forza della raccomandazione (FDR), espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E). Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La FDR si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta. Esistono diversi sistemi di gradazione per le prove di efficacia e per la forza delle raccomandazioni riportati in letteratura. Il sistema adottato negli *Standard* fa riferimento al Programma nazionale per le linee guida (7).

I nuovi Standard 2016

A partire dal 2015 i direttivi SID e AMD, recependo la necessità di un continuo e rapida aggiornamento degli *Standard Italiani*, hanno nominato un comitato di revisione composto da 4 coordinatori nominati da SID (i quattro autori di questo capitolo), e quattro da AMD. Il compito dei componenti di questo coordinamento è quello di rapidamente aggiornare le linee guida, anche avvalendosi della consulenza e dell'esperienza di colleghi e dei Gruppi di Studio delle due Società. Ogni capitolo aggiornato verrà messo online per i commenti e i suggerimenti dei soci, e, quando le evidenze scientifiche suggeriscono una modifica delle raccomandazioni e/o delle evidenze, i capitoli devono essere ratificati dai direttivi SID e AMD.

In questo modo le due Società SID e AMD si sono poste l'obiettivo di mantenere in continuo rinnovamento le linee guida, seguendo quanto più possibile l'evolversi della realtà scientifica e clinica della diabetologia. Come per gli *Standard* del 2014, anche per questa nuova edizione gli unici finanziamenti saranno devoluti dalle due Società Scientifiche SID e AMD.

CONSIDERAZIONI FINALI

Una nuova visione del valore giuridico delle linee guida; i problemi all'orizzonte

Se le linee guida rappresentano delle «raccomandazioni di comportamento clinico» per trattare nel modo migliore il malato affetto da determinate malattie, è corretto ritenere automaticamente in colpa il medico che se ne sia discostato nella sua pratica clinica?

La risposta del Manuale Metodologico del PNLG (Piano Nazionale Linee Guida) (7) più di 10 anni fa a questo quesito non poteva che essere negativa, anche nell'ipotesi di linee guida correttamente elaborate, adeguatamente diffuse e generalmente condivise nella pratica. Le linee guida fanno, infatti, riferimento a un paziente astratto, non a quel «particolare» paziente che il medico deve in concreto curare, con la sua complessità clinica e la sua specificità patologica. Questo paradigma potrebbe però ora cambiare.

Il Parlamento ha terminato l'iter legislativo che modifica il concetto di "colpa" dei medici, che ora sarà esclusa se, nell'e-

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

servizio della professione, il medico avrà seguito le linee guida diagnostico-terapeutiche. A questo punto i nostri *Standard di Cura* potrebbero costituire uno strumento coercitivo per la pratica clinica perché la loro elusione potrebbe configurare un rischio e conseguenze anche di carattere penale.

Come ricordato da un recente articolo pubblicato su "Il Sole 24 Ore" dal Professor Giuseppe Mancina (8) a nome della *Consulta delle società scientifiche per la riduzione del rischio cardiovascolare* di cui fa parte anche la SID, il mondo sanitario preconizza gravi difficoltà di "individuare, con criteri condivisi, quali organismi possano farsi carico delle responsabilità - a questo punto presumibilmente anche legali - della elaborazione delle linee guida". Rimangono poi sul tappeto problemi di ordine pratico quali le frequenti differenze tra le diverse linee guida, in particolare tra le linee guida nazionali e quelle internazionali e la necessità di aggiornare tempestivamente le linee guida in occasione della pubblicazione di nuovi importanti risultati, con l'altrettanta fondamentale necessità di ponderare la loro affidabilità e discutere in ambito scientifico il loro significato, evitando così modifiche affrettate e improvvise, aspetti e considerazioni che non sempre possono essere conciliabili tra loro.

Il limite ovvio si riferisce al fatto che certi approcci diagnostici, nonché terapeutici, possano essere stati affrontati da studi che per vari motivi hanno fornito risultati aperti a diverse possibili interpretazioni o comunque incompleti o con basso grading di livello di prova, a cui può però fare da contraltare un grado di raccomandazione robusto generato dall'opinione degli esperti coinvolti nella elaborazione delle Linee Guida, opinioni che non si vuole misconoscere o disconoscere perché molto probabilmente riflettono la migliore interpretazione possibile dei risultati disponibili. L'articolo del Professor Mancina in nome della consulta ci ricorda che è però evidente che, quando si parla di opinioni, non si può escludere il rischio di soggettività, imprecisioni o errori. In assenza di più valide alternative, mettere a disposizione del medico le raccomandazioni degli esperti è quanto di meglio si possa fare, e in tal senso non vi è dubbio che le linee guida diagnostico-terapeutiche possano essere uno strumento interpretativo, formativo ed educativo assai valido. Anche quando i dati sono scientificamente solidi (perché prodotti da trial randomizzati e controllati), essi non fanno altro che riflettere l'effetto medio di una certa scelta terapeutica o diagnostica, senza poter escludere effetti diversi in sottogruppi con caratteristiche particolari; per non parlare, in epoca di personalizzazione della gestione del paziente, che nel singolo individuo l'applicabilità o meno del dato medio rimane legata a valutazioni fisiopatologiche e cliniche che nessuna linea guida può codificare, ma che fanno solo parte della competenza e responsabilità del medico, nonché della conoscenza che egli ha del paziente. È, infatti, una riflessione largamente condivisa quella che voler applicare in modo uniforme raccomandazioni che riguardano le malattie in generale significa ignorare l'eterogeneità dei pazienti e la loro diversa risposta a qualunque opzione terapeutica venga scelta. Insistere sulla loro applicazione indiscriminata, anziché avere effetti positivi, può favorire l'appiattirsi della pratica medica su un uso eventualmente difensivo delle linee guida, rinunciando al diritto-dovere di differenziarsene quando si ritenga, in scienza e coscienza, opportuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: Directions for a new program. Field MJ, Lohr KN (eds). Washington, DC: National Academy Press; 1990.
2. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. In: Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E (eds). Washington, DC: The National Academy Press, 290, 2011.
3. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999.
4. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001 Sep; 26; 286(12): 1461-1467.
5. International Diabetes Federation. Guide for Guidelines. A guide for clinical guideline development 2003.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L, AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med* 2010 Nov; 51(5): 421-424.
7. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica, Maggio 2002.
8. Mancina G, per la Consulta delle società scientifiche: www.consulta-cscv.it. Risk, quanto pesano le linee guida. *Il Sole 24 Ore*, 17 Febbraio 2016.

Lo stato di salute delle persone con diabete

Valentina Minardi, Gianluigi Ferrante, Flavia Lombardo, Paolo D'Argenio, Marina Maggini

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute (Cnesps) - Istituto Superiore di Sanità. Roma¹;
Cnesps - Gruppo Tecnico del Sistema di Sorveglianza PASSI*

L'insorgenza del diabete mellito di tipo 2 è collegata alla presenza di alcuni fattori di rischio modificabili, in particolare il sovrappeso e la sedentarietà. Inoltre, il prolungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti, unito alla crescente influenza dei cambiamenti di stili di vita, ha portato e porterà, nel corso del tempo, ad un aumento dei casi prevalenti di diabete, con una conseguente moltiplicazione del rischio di sviluppo di complicanze a medio-lungo termine. La qualità organizzativa e l'efficienza dell'assistenza diabetologica sono state, peraltro, correlate con un miglior controllo della malattia, con una migliore prognosi delle complicanze e con una minore mortalità collegata al diabete. La lotta alla patologia diabetica deve essere, quindi, indirizzata, da un lato, verso un rinnovato impegno nella prevenzione delle malattie croniche in generale, attraverso un'azione mirata a modificare gli stili di vita della popolazione, dall'altro, verso una riorganizzazione dell'assistenza al fine di prevenire o ritardare il più possibile l'insorgenza delle complicanze. I dati presentati in questo capitolo derivano dal sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), programma continuo di sorveglianza nella popolazione italiana sui principali fattori di rischio comportamentali (sedentarietà, scorretta alimentazione, fumo, alcol, rischio cardiovascolare, sicurezza domestica, screening oncologici, ecc.) portato avanti dal servizio sanitario con il coordinamento del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità. PASSI è un sistema di sorveglianza di popolazione su base locale, con valenza anche regionale e nazionale (1). La raccolta dei dati avviene a livello di Asl tramite interviste telefoniche a campioni di popolazione di 18-69 anni, effettuate nel corso dell'anno, utilizzando un questionario standardizzato e validato a livello nazionale e internazionale (2).

La continuità della raccolta dei dati permette di descrivere l'evoluzione nel tempo del diabete, al pari di altre malattie croniche, la sua prevalenza in funzione di caratteristiche socio demografiche, la frequenza di fattori di rischio per le complicanze, la presenza di comorbidità, la qualità della vita delle persone con diabete e anche l'accesso alle cure di questa popolazione. Queste informazioni sono indispensabili per descrivere lo stato di salute delle persone con diabete in Italia e valutare i progressi delle politiche sul diabete e, in particolare, quelli del Piano Nazionale Diabete (3).

POPOLAZIONE E METODI

La popolazione di studio è costituita da oltre 40 milioni di residenti in Italia di età compresa tra 18 e 69 anni iscritti nelle liste delle anagrafi sanitarie. Il campionamento si fonda su un campione proporzionale stratificato, per sesso e classi di età, estratto su base mensile dalle liste delle anagrafi sanitarie delle Asl. I cittadini selezionati, e i loro Medici di Medicina Generale, sono preventivamente informati con una lettera personale spedita dalla Asl. Le interviste telefoniche sono condotte da personale specificamente formato, il più delle volte afferente ai Dipartimenti di Prevenzione di Sanità Pubblica. Non sono previste misurazioni dirette. I dati raccolti sono caricati via web in un database centraliz-

zato, direttamente utilizzando il metodo CATI (Computer Assisted Telephone Interview) oppure dopo averli trascritti su un questionario cartaceo. La qualità delle informazioni raccolte è assicurata da un sistema automatico di controllo al momento del caricamento dei dati, attraverso appositi indicatori generati e aggiornati continuamente dal sistema, e da una successiva fase di analisi ed eventuale correzione delle anomalie riscontrate (4). L'analisi dei dati viene effettuata attraverso un processo di aggregazione e pesatura dei dati ottenuti a livello locale (2).

Nel 2014 hanno partecipato 129 su 147 Aziende sanitarie locali italiane, nelle quali risiedeva circa il 90% della popolazione adulta italiana, e sono state raccolte informazioni su oltre 77.000 persone. La prevalenza di diabete e le relative caratteristiche socio-demografiche sono state ottenute dall'analisi di tutto il campione di intervistati (18-69 anni). Le informazioni su fattori di rischio, comorbidità, qualità di vita e qualità dell'assistenza derivano dal campione delle persone con età 35-69 anni. Le analisi presentate sono state eseguite soltanto relativamente agli intervistati con cittadinanza italiana, in quanto il basso numero di stranieri intervistati non avrebbe consentito di ottenere risultati affidabili in questa sottopopolazione.

L'istruzione è stata analizzata sulla base di quattro categorie: nessun titolo o licenza elementare, licenza media inferiore, licenza media superiore e laurea/diploma universitario o titolo superiore. La situazione economica è stata classificata in tre livelli, in base alla risposta a una domanda sulle difficoltà ad "arrivare alla fine del mese". È stato definito, inoltre, il livello socio-economico complessivo in tre categorie: *basso* - bassa istruzione e presenza di difficoltà economiche; *medio* - bassa istruzione e assenza di difficoltà economiche oppure alta istruzione e presenza di difficoltà economiche; *alto* - alta istruzione e assenza di difficoltà economiche.

RISULTATI

Nel biennio 2013-2014 il 5% degli italiani di 18-69 anni ha dichiarato di aver avuto, da parte di un medico, la diagnosi di diabete mellito (tipo 1 o tipo 2). La prevalenza di diabete è maggiore negli uomini e in entrambi i generi aumenta all'aumentare dell'età, passando dall'1% nella fascia d'età 18-34 anni al 10% nelle persone tra 50 e 69 anni. La prevalenza del diabete varia inversamente al livello sociale: dal 2% tra i laureati raggiunge il 15% tra le persone che hanno la licenza elementare o nessun titolo di studio; dal 3% tra chi dichiara di non avere difficoltà economiche all'8% tra chi ne dichiara molte. L'analisi multivariata conferma l'associazione significativa del diabete con il genere maschile, il basso livello di istruzione e la presenza di difficoltà economiche.

Figura 1 ♦ Prevalenza del diabete per caratteristiche socio-demografiche. Adulti 18-69 anni. Italia, PASSI 2013-2014.

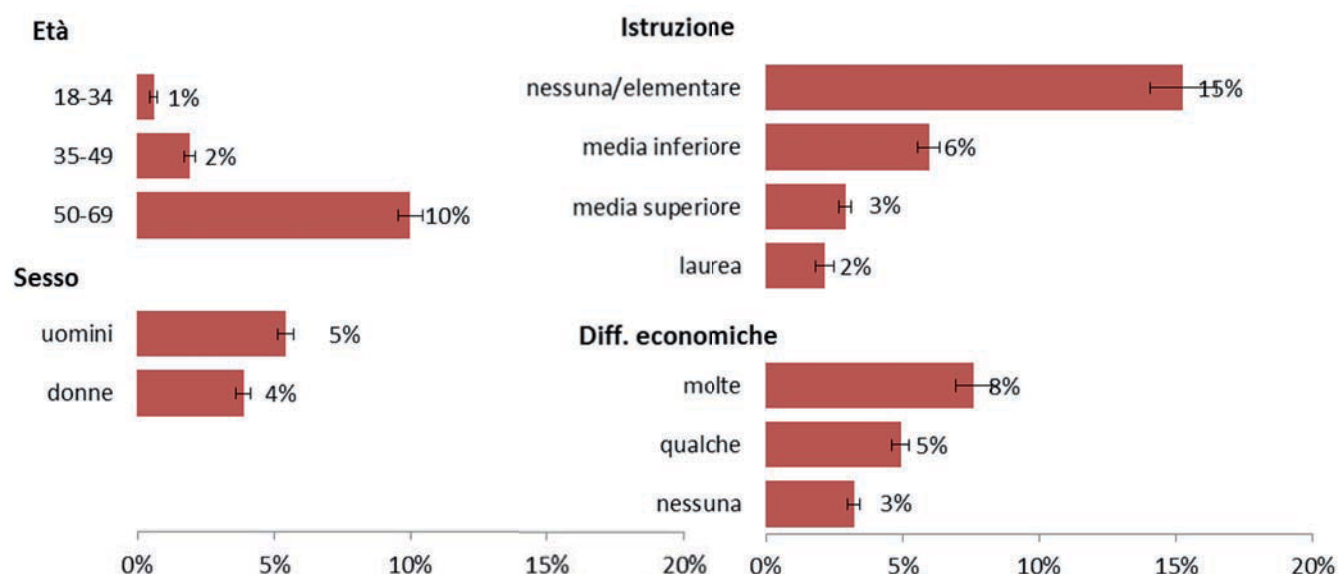
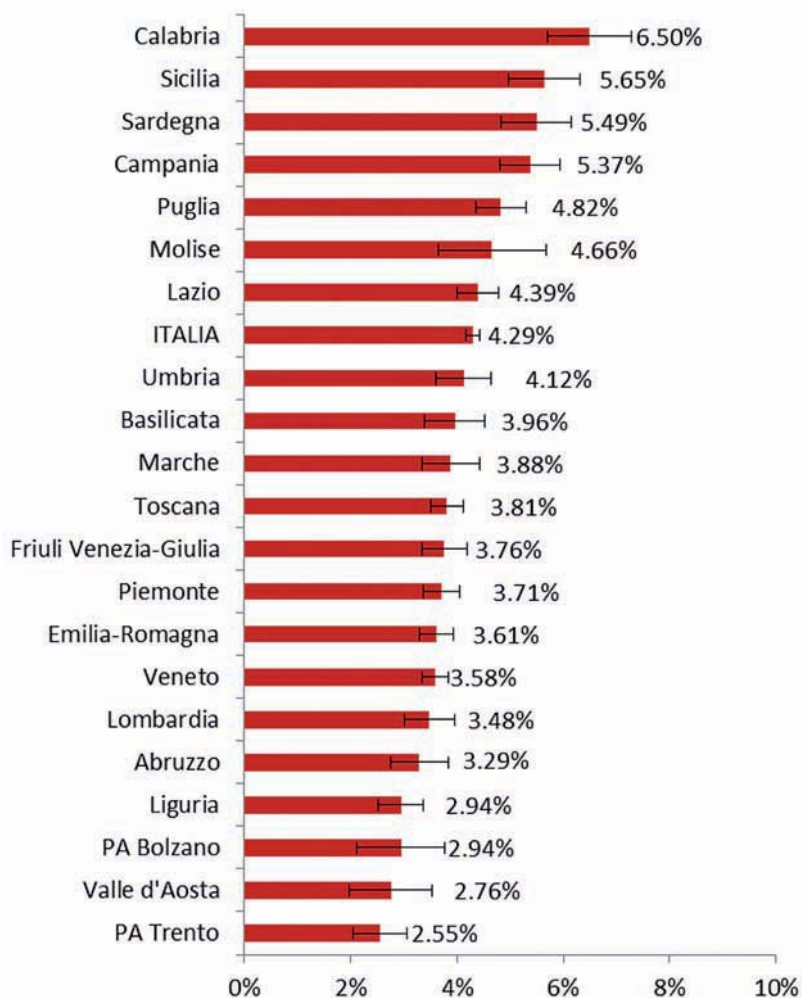


Figura 2 ♦ Prevalenza del diabete per Regione. Adulti 18-69 anni. Italia, PASSI 2013-2014.



La prevalenza del diabete (Fig. 2) è più bassa nelle regioni del Nord Italia e più alta in quelle del Sud. In particolare la Calabria, la Sicilia e la Sardegna hanno prevalenze significativamente maggiori rispetto alla media nazionale. I dati sono standardizzati per età e sesso considerando, come riferimento, la popolazione italiana media del periodo in studio.

ABITUDINI DI VITA E FATTORI DI RISCHIO

Alle persone con diabete si consiglia di modificare gli stili di vita, in particolare di adottare una corretta alimentazione, di fare regolare attività fisica, di moderare il consumo di alcol e di smettere di fumare (5, 6). Questi elementi oltre a svolgere un ruolo importante nell'eziologia della malattia, rappresentano strumenti importanti per conservare un buon equilibrio metabolico. Secondo le linee guida IGEA, inoltre, è necessario tenere sotto controllo la pressione arteriosa misurandola ogni 3-4 mesi e controllare il profilo lipidico almeno ogni anno.

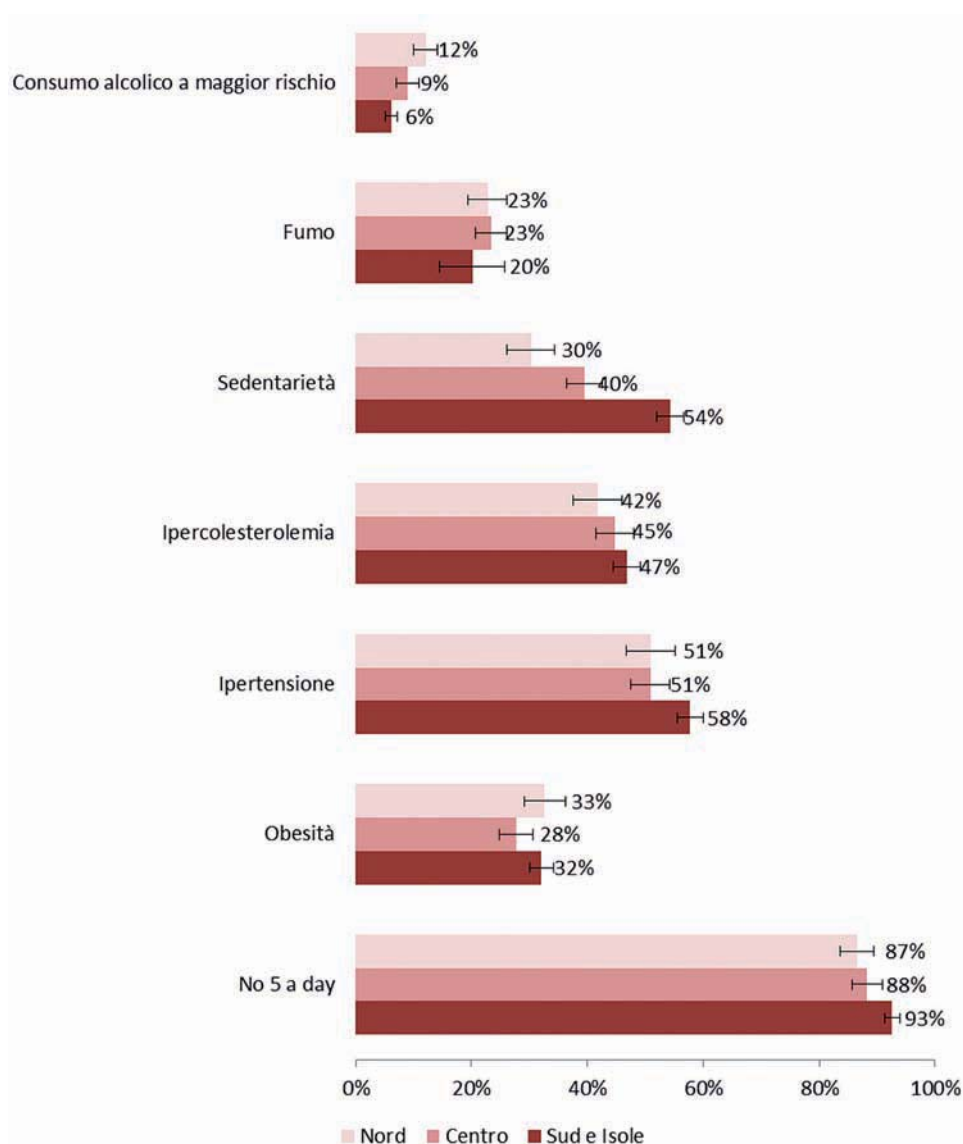
Nella popolazione con diabete (età 35-69 anni) il 31% è obeso, il 43% è sedentario, il 22% fuma e il 9% fa un consumo di alcol considerato a rischio. Inoltre, soltanto il 10% consuma ogni giorno cinque o più porzioni di frutta e verdura. La frequenza di alcuni di questi fattori varia in funzione del livello socio-economico con valori più alti nelle persone con livello più basso: è obeso il 34% delle persone con un livello socio-economico basso rispetto al 24% in quelle con un livello alto; sono più sedentarie (49%) le persone con basso livello socio-economico rispetto al 30% tra chi ha un livello socio-economico alto. Per quanto riguarda l'abitudine al fumo, non si rilevano differenze statisticamente significative tra i vari livelli.

Il rapporto tra stato socio-economico e consumo di alcol a rischio è invece più complesso e varia in funzione della classe d'età e dell'area geografica.

Considerando altri fattori di rischio cardiovascolare, il 54% delle persone con diabete è iperteso, tra questi il 94% è in trattamento anti-ipertensivo, e il 45% ha alti livelli di colesterolo (tra questi il 74% assume ipocolesterolemizzanti). Nei 12 mesi precedenti l'intervista, la pressione arteriosa e il colesterolo sono stati misurati al 93% delle persone.

La figura 3 mostra quanto sono diffusi alcuni stili di vita e fattori di rischio nelle persone con diabete nelle tre macroaree geografiche dell'Italia (Nord, Centro, Sud e Isole). Il consumo a rischio di alcol è più frequente negli uomini (12%) rispetto alle donne (4%) ed è evidente un gradiente geografico con percentuali di bevitori a rischio doppie nelle regioni del Nord

Figura 3 ♦ Abitudini di vita e fattori di rischio per macroarea. Persone con diabete, età 35-69 anni. Italia, PASSI 2013-2014.



Consumo alcolico a maggior rischio: abituale elevato (negli ultimi 30 giorni maggiore, in media, di 2 unità alcoliche al giorno per gli uomini e di 1 unità alcolica per le donne), oppure occasionalmente elevato - binge drinking (>4 unità alcoliche per gli uomini; >3 per le donne, almeno in una occasione) o esclusivamente o prevalentemente fuori pasto.

Fumatore: persona che ha dichiarato di aver fumato più di 100 sigarette nella vita e attualmente fuma tutti i giorni.

Sedentaria: persona che non fa un lavoro pesante e non svolge attività fisica nel tempo libero.

Obesità: IMC ≥ 30.

No 5 a day: persona che abitualmente non mangia cinque o più porzioni di frutta o verdura al giorno.

Figura 4 ♦ Presa in carico delle persone con diabete (età 35-69 anni) per macroarea. Italia, PASSI 2013-2014.

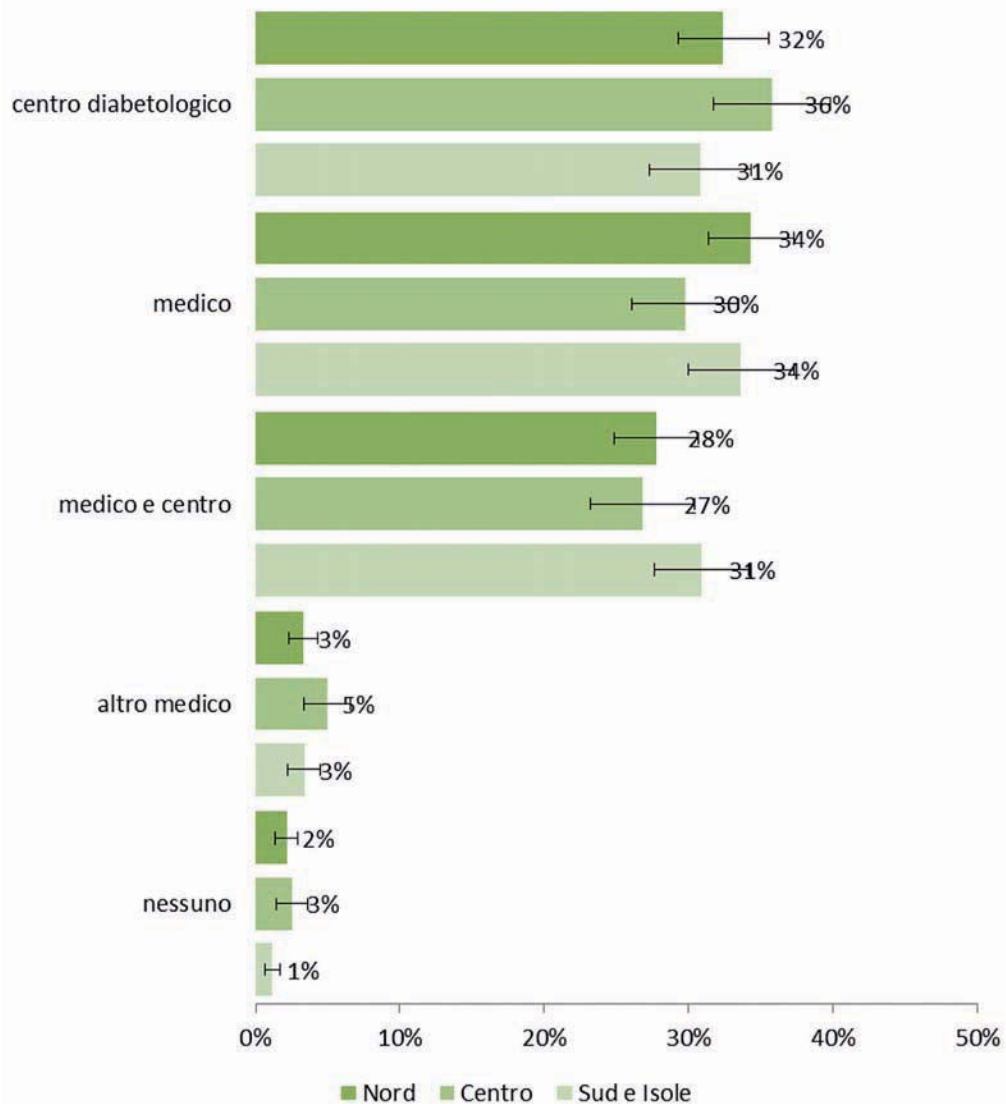


Tabella 1 ♦ Frequenza di patologie croniche nelle persone con diabete, età 35-69 anni. Italia, PASSI 2013-2014.

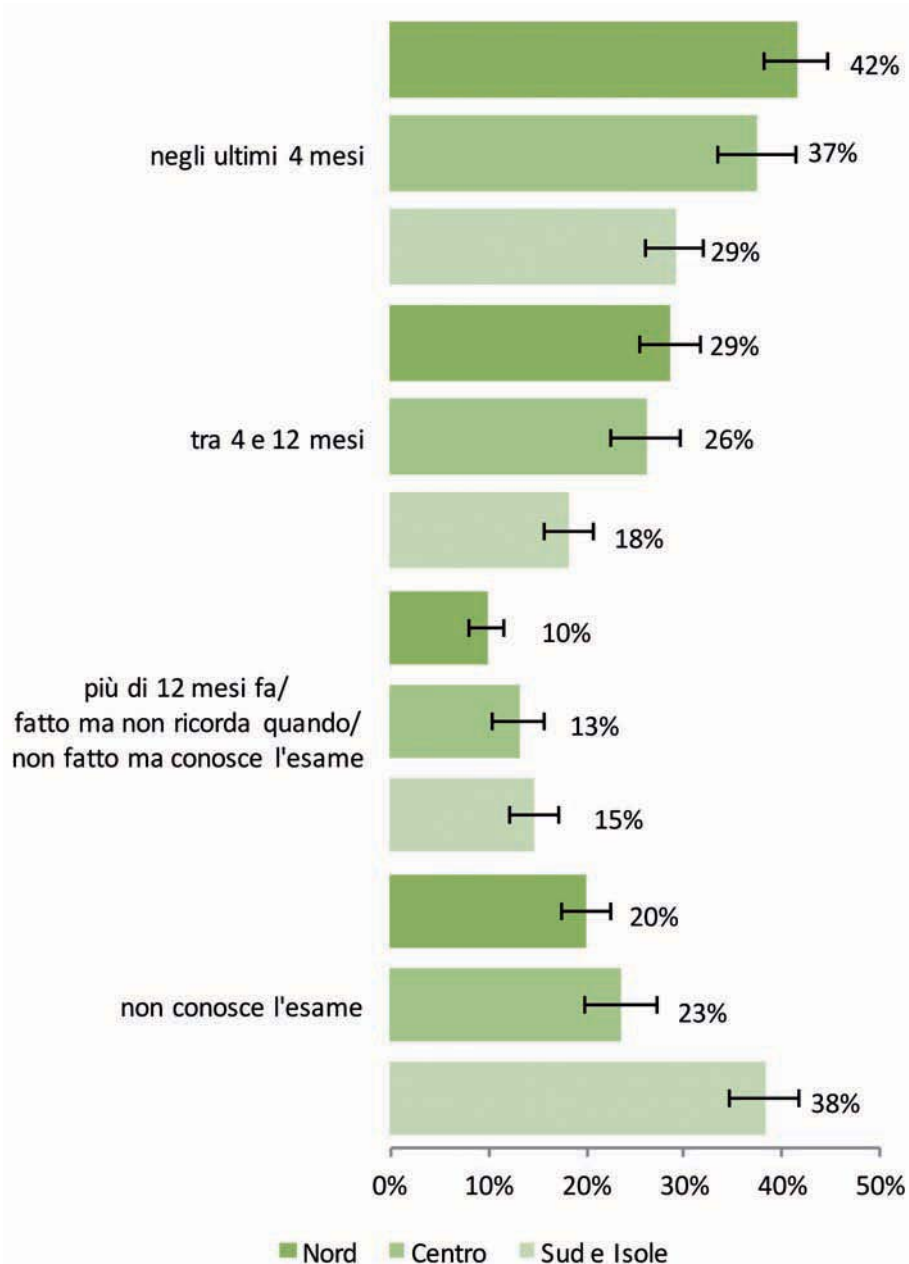
Patologie	%	IC95%
Malattie respiratorie croniche (bronchite cronica, insuff. respiratoria, asma)	15,1	13,5-17,0
Pregresso infarto del miocardio o ischemia cardiaca	11,5	10,1-13,0
Tumori (comprese leucemie e linfomi)	7,6	6,5-8,9
Insufficienza renale	6,3	5,3-7,5
Malattie croniche del fegato, cirrosi	4,9	4,0-6,1
Pregresso ictus o ischemia cerebrale	3,5	2,8-4,9

(12%) rispetto a quelle del Sud e Isole (6%). Non si osservano, invece, differenze statisticamente significative per area geografica per quanto riguarda l'abitudine al fumo.

La percentuale di sedentari è superiore al 50% nelle regioni del Sud mentre è del 30% nelle regioni del Nord. Le persone con diabete che disattendono più frequentemente la raccomandazione del *five a day* sono quelle che vivono nelle regioni meridionali (93%). La prevalenza di obesi è maggiore nelle regioni del Nord (33%) e del Sud (32%) rispetto a quelle centrali (28%). Iperensione e ipercolesterolemia sono più frequenti nelle regioni del Sud e nelle Isole, anche se le differenze riscontrate sono statisticamente significative soltanto per l'ipertensione.

Dal 2011, il sistema PASSI raccoglie informazioni anche sul monitoraggio metabolico e la terapia farmacologica nelle persone con diabete. Nel periodo in studio, il 32% delle persone con diabete, di età 35-69 anni, è stato seguito

Figura 5 ♦ Esecuzione dell'esame dell'emoglobina glicata (HbA1c) per macroarea. Persone con diabete, età 35-69 anni. Italia, PASSI 2013-2014.



principalmente da un centro diabetologico, il 33% dal medico di medicina generale e il 29% da entrambi, senza un chiaro gradiente geografico (Fig. 4). Il 54% delle persone si è rivolta al medico di medicina generale almeno 2 volte l'anno, mentre il 67% ha effettuato almeno un controllo annuale presso un centro diabetologico. Soltanto il 35% ha effettuato il controllo dell'emoglobina glicata nei 4 mesi precedenti l'intervista, l'intervallo raccomandato dalle linee guida nazionali, e questa percentuale scende al 29% tra i residenti nelle regioni del Sud e delle Isole mentre è pari al 42% nelle regioni settentrionali (Fig. 5), il 29% non conosce l'esame. Tra le persone con diabete intervistate l'85% ha dichiarato di assumere farmaci per il diabete, di questi l'84% era in trattamento con ipoglicemizzanti orali e il 21% con insulina.

COMORBOSITÀ

L'indicatore usato per stimare la prevalenza di malattie croniche è basato sulla risposta dell'intervistato alla domanda se un medico gli ha mai diagnosticato o confermato malattie quali: infarto del miocardio, ischemia cardiaca o malattia delle coronarie; ictus cerebrale o ischemia cerebrale; altra malattia del cuore, come scompenso o valvulopatia; insufficienza renale; asma bronchiale, bronchite cronica, enfisema, insufficienza respiratoria; tumori, comprese leucemie e linfomi; malattie croniche del fegato, cirrosi.

Nel 2013-2014, il 37% delle persone con diabete di 35-69 anni è risultata affetta da almeno un'altra malattia cronica tra quelle rilevate, il 26% ne ha due e l'8% tre. Le malattie più frequenti sono quelle respiratorie croniche e le cardiovascolari (Tab. 1). La frequenza di comorbidità è pari al 39% nelle persone più anziane rispetto al 28% nelle persone con età 35-49 anni. Non si rilevano differenze statisticamente significative per le tre ripartizioni geografiche mentre è altamente significativo l'andamento in funzione del livello socio-economico: la frequenza di persone con diabete con almeno un'altra patologia cronica aumenta consistentemente passando dal livello socio-economico alto (26%) al livello socio-economico basso in cui la percentuale raggiunge il 42%.

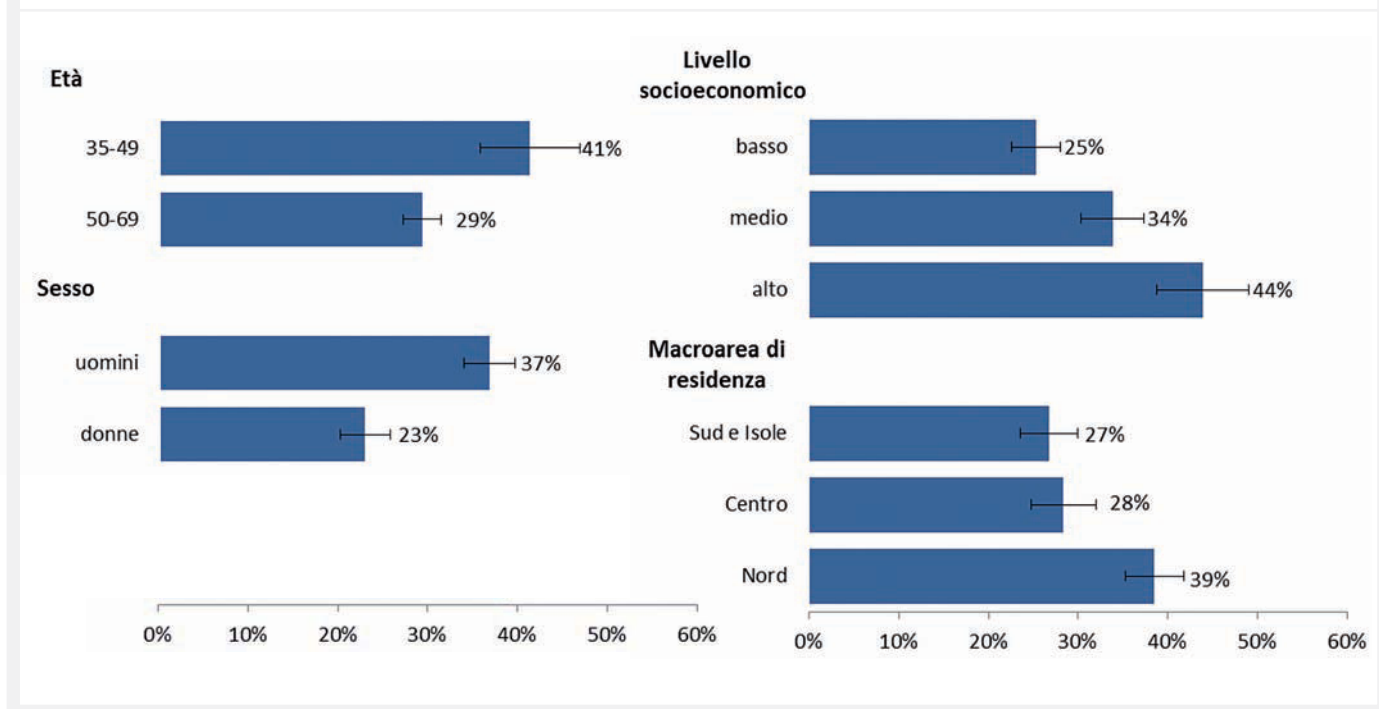
STATO DI SALUTE

Il Piano nazionale diabete (3) promuove l'uso sistematico degli strumenti di misura della qualità della vita (assieme a quelli che misurano la qualità delle cure) sia nella gestione dell'assistenza sia nella programmazione. Nell'assistenza è necessario misurare la qualità della vita, a livello del singolo individuo, per monitorare la riuscita del trattamento e anche per valutare le performance assistenziali su gruppi omogenei sotto il profilo di complessità della malattia. A livello di pianificazione gli indicatori relativi al benessere e alla qualità della vita sono necessari a valutare la strategia e l'organizzazione dell'assistenza, valutazione che deve riguardare non solo i processi assistenziali ma anche gli esiti, e non solo quelli clinici. Nel sistema di sorveglianza PASSI, la qualità della vita viene misurata col metodo dei "giorni in salute" (*Healthy Days*), che si basa su quattro domande: lo stato di salute riferito, il numero di giorni nell'ultimo mese in cui l'intervistato non si è sentito bene per motivi fisici, il numero di giorni in cui non si è sentito bene per motivi mentali e/o psicologici e il numero di giorni in cui ha avuto limitazioni nelle attività abituali (7). Dalle risposte vengono calcolati diversi indicatori tra cui la percentuale di persone che dichiarano di avere una percezione positiva del proprio stato di salute (Fig. 6). Soltanto il 31% delle persone con diabete ha giudicato in modo positivo il proprio stato di salute, riferendo di sentirsi bene o molto bene. Il 55% ha riferito di sentirsi discretamente (ammettendo così di avere qualche problema di salute) e il 14% ha risposto in modo negativo (male/molto male). In particolare, come si può osservare dai risultati riportati nella Figura 6, si dichiarano più soddisfatte della propria salute: le persone più giovani (35-49 anni), gli uomini, le persone residenti al nord e quelle con alto livello socio-economico.

CONCLUSIONI

I dati PASSI sul diabete forniscono un'affidabile rappresentazione delle persone che hanno avuto una diagnosi di diabete, un gruppo particolarmente adatto per monitorare l'impatto delle politiche rivolte a migliorare la qualità delle cure e della vita delle persone con diabete e, più specificamente, i progressi del Piano sulla malattia diabetica (3).

Figura 6 ♦ Percezione positiva del proprio stato di salute per caratteristiche socio-demografiche. Persone con diabete, età 35-69 anni. Italia PASSI 2013-2014.



L'assistenza alle persone con diabete in Italia deve evolversi sempre più verso la gestione integrata che si basa su un ruolo attivo del paziente nel proprio percorso di cura, nel monitoraggio e controllo delle variabili metaboliche, comportamentali e ambientali che influenzano il diabete e su modelli assistenziali che favoriscano il lavoro in team multi professionale e multidisciplinare. Questi principi sono stati ribaditi nel Piano sulla malattia diabetica, secondo il quale il diabete è una condizione che tende ad assumere una elevata complessità clinica e assistenziale, provocando sofferenze, invalidità e costi ingenti, soprattutto quando è associato a complicanze e comorbidità. Queste devono essere prevenute o ritardate attraverso il controllo dei fattori di rischio comportamentali e metabolici, dalla sedentarietà, alla dieta, al fumo, all'iperglicemia, l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità. Il Piano individua diverse aree di miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete in Italia individuando nel monitoraggio lo strumento per tenere sotto controllo la sua applicazione in pratica.

I dati PASSI forniscono un quadro aggiornato e rappresentativo della frequenza dei fattori di rischio e di altri indicatori relativi alla qualità dell'assistenza e alla qualità della vita delle persone con diabete, e possono contribuire al monitoraggio dell'applicazione del Piano sulla malattia diabetica.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Gruppo tecnico PASSI (Sandro Baldissera, Barbara De Mei, Maria Masocco, Elisa Quarchioni, Alberto Perra, Valentina Possenti, Stefania Salmaso, Nicoletta Bertozzi, Stefano Campostrini, Giuliano Carrozzi, Angelo D'Argenzio, Pirous Fateh-Moghadam, Massimo Oddone Trinito, Stefania Vasselli) e i referenti e i coordinatori regionali e aziendali PASSI. Una menzione particolare va ai circa mille operatori dei dipartimenti di sanità pubblica delle aziende sanitarie italiane, sulla cui attività si basa il funzionamento di PASSI e un vivo ringraziamento a tutte le persone intervistate, che hanno generosamente dedicato tempo e attenzione.

Progetto realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute, Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM).

BIBLIOGRAFIA - SITOGRAFIA

1. Sistema di sorveglianza PASSI. www.epicentro.iss.it/passi/
2. Sistema di Sorveglianza PASSI. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Gruppo Tecnico di Coordinamento del Progetto di sperimentazione del "Sistema di Sorveglianza PASSI". Roma: Istituto Superiore di Sanità 2007 (Rapporti ISTISAN 07/30). www.iss.it/publ/index.php?lang=1&id=2119&tipo=5.
3. Ministero della Salute. Commissione nazionale diabete. Piano sulla malattia diabetica. www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf.
4. The American Association for Public Opinion Research. 2015. Standard Definitions: Final Dispositions of Case Codes and Outcome Rates for Surveys. 8th edition. AAPOR. www.esomar.org/uploads/public/knowledge-and-standards/codes-andguidelines/AAPOR_Standard-Definitions2015_8theditionwithchanges_April2015_logo.pdf.
5. Maggini M, Raschetti R, Giusti A, et al. Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto - Documento di indirizzo. Aggiornamento 2012. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore. 2012 (www.epicentro.iss.it/igea).
6. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 (www.standarditaliani.it).
7. Hennessy CH, Moriarty DG, Zack MM, Scherr PA, Brackbill R. Measuring health-related quality of life for public health surveillance. *Public Health Rep* 1994; 109: 665-672.

Perché nel diabete la dimensione sociale è importante

Ketty Vaccaro

Salute e Welfare, Fondazione Censis

Il diabete è una malattia emblematica del peso che la dimensione sociale può esercitare su una situazione patologica e ciò vale per più di un aspetto, dal momento che non solo le determinanti sociali sono legate alla malattia ed ai suoi fattori di rischio, ma impattano anche sulla capacità di risposta dei pazienti e sulla loro *disease awaransess*.

Il primo aspetto è di carattere strutturale e ha a che vedere con la epidemiologia stessa della malattia, fortemente caratterizzata dalle condizioni sociali ed economiche. Com'è noto, si tratta infatti di una malattia legata all'età, che ha anche un impatto epidemiologico più significativo tra gli strati sociali più deprivati.

Secondo i dati dell'ultima Indagine Multiscopo dell'Istat, aggiornati al 2015, la prevalenza del diabete passa dal 5,4% riferito alla popolazione totale al 19,8% tra gli *over 74*enni ed arriva all'11,5% tra chi ha il livello di istruzione più basso, in cui peraltro si ritrova una quota più elevata di anziani.

Ma sulla malattia esercitano un forte peso anche alcuni fattori di rischio importanti correlati allo stile di vita, come sovrappeso, obesità e ridotta attività fisica, anch'essi legati ai determinanti sociali ed economici della salute.

Nelle regioni del Sud, in cui si registra una prevalenza più elevata di diabete, le percentuali di persone in sovrappeso ed obese sulla base del calcolo dell'indice di massa corporea sono decisamente superiori rispetto al resto del Paese e raggiungono rispettivamente, sempre secondo i dati Istat relativi al 2014 e che si riferiscono alla popolazione di 18 anni e più, il 39,1% e l'11,4% contro il 33,5% e il 9,3% del Nord-Ovest, a fronte di una media nazionale pari al 36,1% ed al 10,3%.

E nel Mezzogiorno la prevalenza del diabete raggiunge il 6,2% contro il 4,7% riferito al Nord del Paese (Fig. 1).

Sugli stili di vita, fortemente condizionati da fattori sociali e culturali, pesa la diversità anche economica delle diverse zone del Paese ma anche le condizioni individuali. Così tra coloro che hanno un livello di istruzione meno elevato, le persone in sovrappeso o obese raggiungono quote decisamente più elevate (in totale il 62% contro il 46% della media).

Una situazione analoga si riscontra con riferimento all'attività fisica. A fronte di una quota sostanzialmente stabile nel tempo di italiani che dichiara di svolgere attività fisica, emergono sia le significative differenziazioni territoriali che quelle legate al livello di istruzione già richiamate nel caso delle cattive abitudini alimentari.

In particolare, considerando le informazioni sulla durata e la frequenza con cui viene praticata attività fisica, l'Istat ha calcolato un indicatore rispetto alle soglie raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità e solo il 20,6% della popolazione di 5 anni e più nel 2013 praticava nel tempo libero un'attività fisica protettiva per la salute, dato che si riduce al 14,2% al Sud e al 15,6% nelle Isole.

Inoltre, anche in questo caso, le percentuali di chi pratica attività fisica tra le persone con risorse economiche scarse o insufficienti risultano meno elevate (15,2%) rispetto a chi dichiara risorse ottime o adeguate (24%). Similmente, a fronte di un ridotto 11,6% di persone con un basso titolo di studio che pratica attività fisica nel tempo libero, la percentuale tra i laureati sale al 34,5%.

Figura 1 ♦ Persone affette da Diabete per ripartizione geografica (val. per 100 persone con le stesse caratteristiche) (Fonte: Elaborazione Censis su dati Istat, 2015).

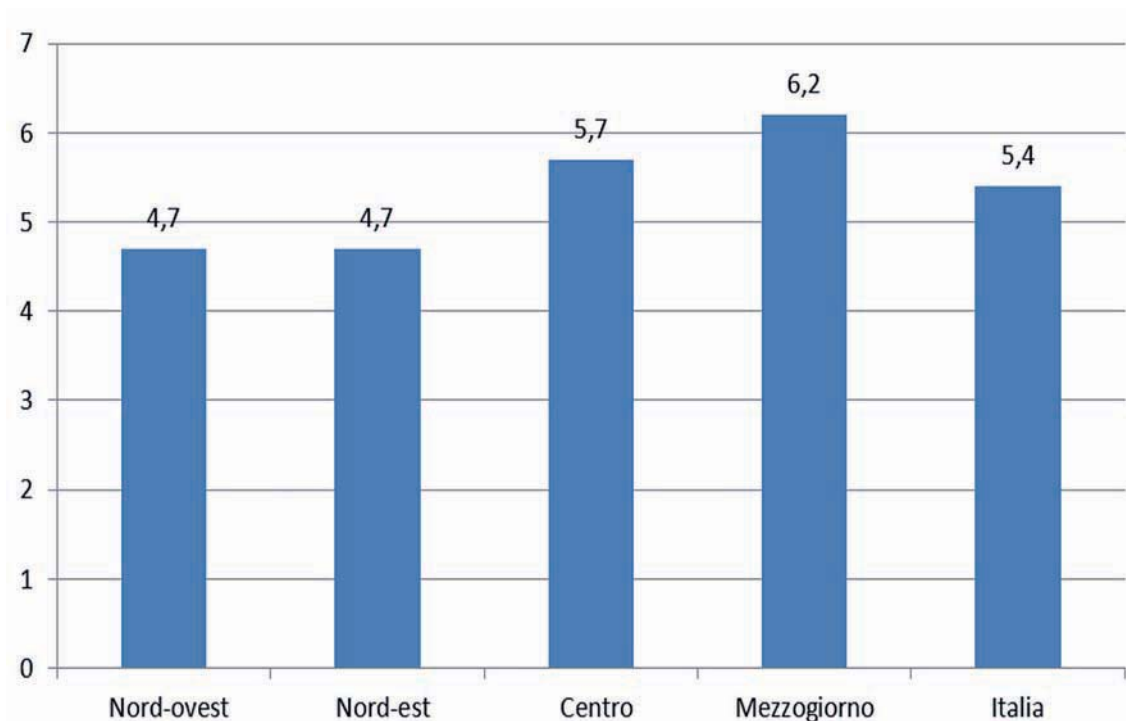
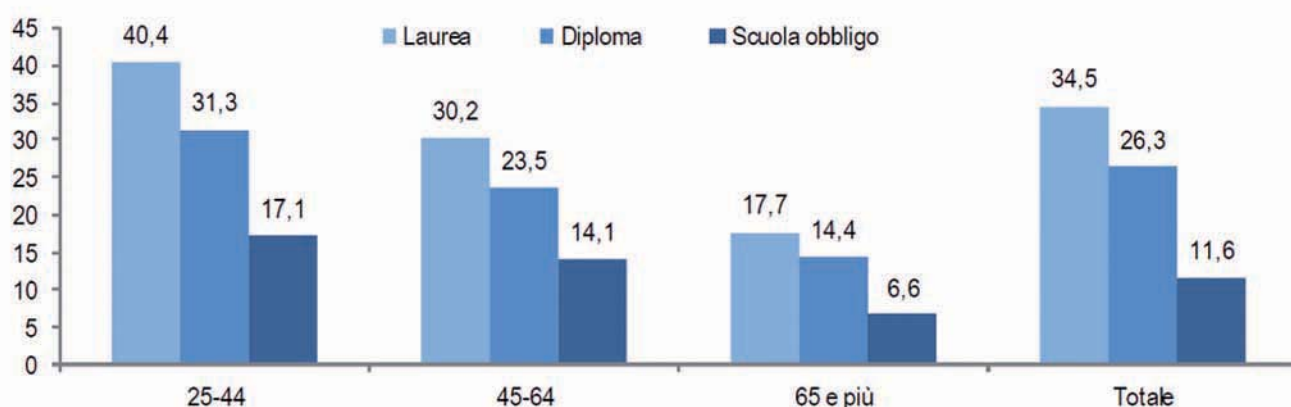


Figura 2 ♦ Persone di 25 anni e più che praticano attività fisica raccomandata dall'OMS per titolo di studio. Anno 2013 (val. per 100 persone) (Fonte: Istat, 2014).



Proprio per questo suo significativo legame con fattori di rischio importanti come il sovrappeso, l'obesità e la sedentarietà, il diabete è una malattia che dimostra in modo più immediato l'assunto che lo stile di vita, con le sue profonde differenziazioni sociali, economiche e culturali è un fattore determinante della buona salute.

Ed in considerazione di ciò rappresenta una condizione patologica che può diventare paradigmatica anche dell'efficacia di un approccio preventivo mirato al controllo di tali fattori.

Ma c'è un altro importante aspetto rispetto al quale si afferma con evidenza la rilevanza della dimensione sociale nella condizione di chi è affetto dal diabete.

Molti elementi che caratterizzano le *Non Communicable Disease* sono immediatamente rinvenibili in questa patologia e tra tutte emerge, con ogni evidenza, la complessità legata alla gestione della cronicità.

E se sempre i determinanti sociali della salute sono importanti, lo sono di più quando, come nella gestione della malattia cronica, diventa più importante il coinvolgimento del paziente ed il suo comportamento.

Non solo la possibilità e la capacità di impegnarsi in una prevenzione efficace, ma anche la suscettibilità al rischio di peggioramenti, la gestione di lungo periodo della malattia così come la presenza di comorbidità e, più in generale, i livelli di qualità della vita sono tutti fattori strettamente correlati alle variabili sociali, economiche e culturali che caratterizzano il paziente e la sua famiglia.

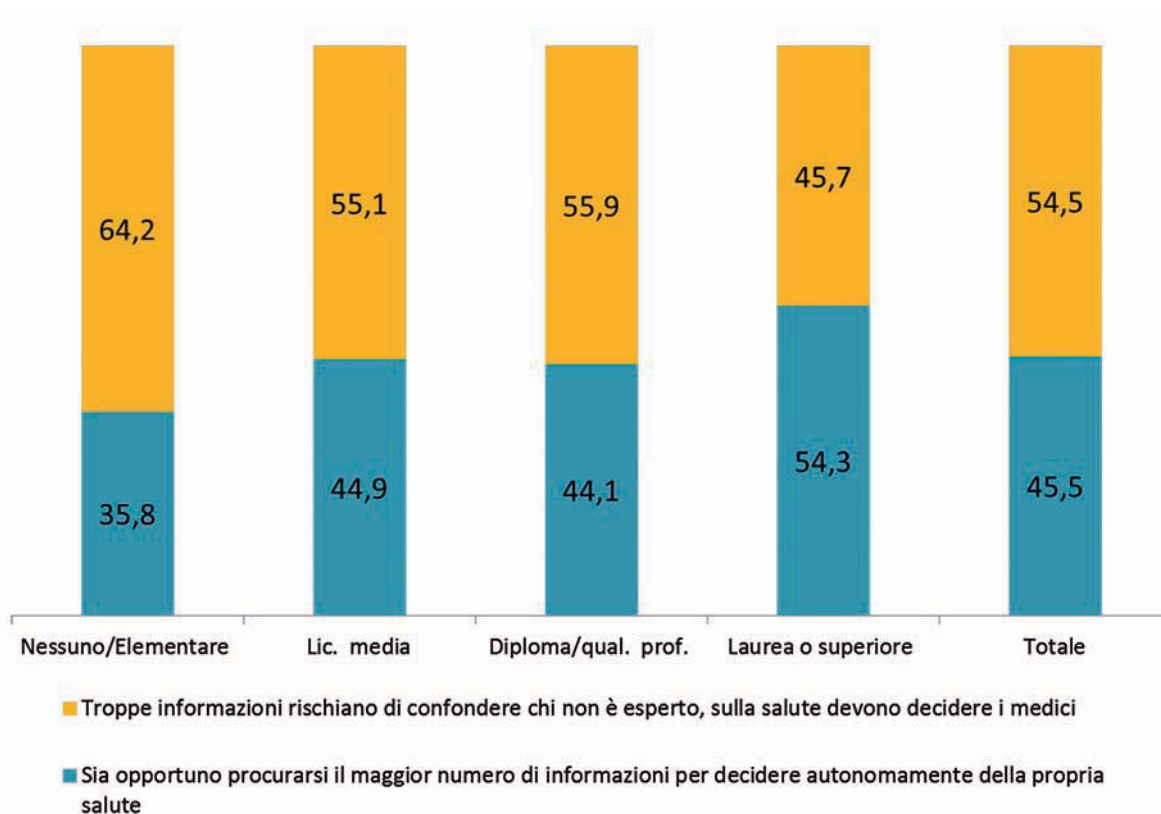
Nella lunga convivenza con la malattia, le risorse che il paziente e la sua famiglia possono mettere in campo diventano strategiche per dar luogo ad un riadattamento quando più possibile positivo della loro quotidianità.

In questo contesto assume un ruolo strategico il livello di informazione sanitaria, anch'esso ampiamente diversificato sulla base dei determinanti sociali, che sempre di più gioca un ruolo importante nelle opportunità di accesso ai servizi ed alle cure.

Ma ancora di più va sottolineato che il diabete come malattia cronica di lunga durata (anche alla luce del crescente invecchiamento) chiama direttamente in causa la capacità di autogestione del paziente della sua famiglia, nella quale di nuovo e di più l'informazione assume un carattere centrale.

La domanda di informazione da parte del paziente e dei suoi familiari è crescente. Nell'era del paziente informato e consapevole, sempre più responsabilizzato nella gestione della propria salute e malattia, i dati del DAWN₂ (1-2) dimostrano che solo il 18%, nel caso dei pazienti affetti da diabete di tipo 1, e il 27% dei pazienti, tendenzialmente più anziani, affetti da diabete di tipo 2 non cerca informazioni sulla sua malattia, mentre poco meno della metà dei familiari

Figura 3 ♦ Flow chart terapeutica per la dislipidemia diabetica.



indicano tra i propri compiti principali la ricerca di informazioni sul diabete, anche prima del preparare i loro pasti. La rilevanza di questo aspetto è espressamente richiamata anche nel Piano per la Malattia Diabetica (PMD) del Ministero della salute (3), laddove si afferma l'importanza dell'educazione e responsabilizzazione della persona con diabete nella corretta gestione della malattia.

Ma non è solo l'accesso all'informazione ma anche la capacità di gestirla ad essere fortemente condizionata dalla dotazione culturale del paziente. Di nuovo emerge una componente di tipo sociale, dal momento che anche rispetto alla *disease awaranss* ed alla capacità di autodeterminazione non tutti i pazienti sono eguali.

Ciò è particolarmente evidente rispetto alla complessità del crescente volume di informazione sanitaria messa a disposizione e facilmente reperibile sui vecchi e sui nuovi *media*, basti pensare all'enorme potenziale che il *web* ha dimostrato di avere in questo campo.

Rispetto alla pluralità di fonti e dati disponibili alcuni pazienti hanno sicuramente meno strumenti a disposizione: così la quota di chi è convinto che troppe informazioni sulla salute non siano sempre e comunque un vantaggio per la gestione autonoma della propria salute, ma piuttosto rischiano di confondere chi non è esperto, appare più elevata e maggioritaria (64,2%) proprio tra coloro che hanno i livelli di istruzione più bassi (Fig. 3).

In conclusione, appare dunque evidente che chi ha meno risorse, individuali e familiari, non solo economiche ma anche culturali e sociali, continua per questo, in misura maggiore, ad avere più difficoltà, prima di tutto rispetto alla reale capacità di prevenire ma anche di riconoscere il diabete, di considerarlo nella sua vera natura e complessità e di gestirlo correttamente.

Se si vuol dare concretezza a quell'obiettivo oggi strategico delle politiche sanitarie che vuole dare centralità al cittadino e al paziente per migliorare l'efficacia, l'appropriatezza e la qualità degli interventi sanitari, a partire da quelli di prevenzione, è fondamentale considerare tutta la rilevanza della dimensione sociale, che è così evidente nel diabete e che può per questo fare assumere a questa condizione patologica un ruolo strategico ed emblematico nella revisione dell'approccio alla cronicità.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicolucci A, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 767-777.
2. Kovacs Burns K, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): Cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 778-788.
3. Ministero della Salute - DG Programmazione Sanitaria - Commissione Nazionale Diabete 2012. Piano sulla Malattia Diabetica, Ministero della Salute, Roma.

Finito di stampare nel mese di aprile 2016
presso Grafiche MDM (Forlì)

Il diabete rappresenta una sfida per le persone che ne sono affette e devono essere protagoniste della cura, per i medici e gli altri professionisti che devono diagnosticarlo, monitorarlo e trattarlo conoscendone le innumerevoli sfaccettature, per gli amministratori della salute e i politici che devono poter garantire l'accesso alle cure migliori e all'innovazione nel rispetto della sostenibilità e dei principi di equità e uguaglianza.

Questo volume è il terzo, dopo quelli del 1996 e del 2012, che la Società Italiana di Diabetologia pubblica per fare il punto sullo stato del diabete in Italia. Il volume raccoglie contributi scritti da membri autorevoli delle maggiori istituzioni pubbliche, da medici, specialisti e non, e da altri professionisti esperti della malattia, da rappresentanti delle persone con diabete.

L'obiettivo del volume è illustrare al lettore i principali aspetti epidemiologici e clinici della malattia, focalizzando non tanto eziologia, patogenesi e fisiopatologia ma piuttosto l'organizzazione dell'assistenza, cioè quello che l'Italia mette in campo per la lotta al diabete.

