



Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD
Associazione Medici Diabetologi

Direzione

Il Giornale di AMD
Viale delle Milizie, 96 – 00192 Roma
segreteria@aemmedi.it

Direttore Responsabile Editor in Chief

Sandro Gentile
sandro.gentile1@gmail.com

Editors

Paolo Di Bartolo (RA)
Giuseppe Marelli (MB)
Massimo Michelini (RE)
Giuseppina Russo (ME)

Co-Editors

Maria Linda Casagrande (UD)
Andrea Da Porto (UD)
Stefano De Riu (SA)
Iole Gaeta (NA)
Ada Maffettone (NA)

Coordinamento Editoriale

Cristina Ferrero (Roma)
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito (NA)
giornale@aemmedi.it

Editore

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

Registrazione del Tribunale di Napoli
n. 4982 del 17.07.1998

Consiglio Direttivo AMD

Presidente
Carlo B. Giorda (TO)

Vice-Presidente
Antonio Ceriello (Barcellona)

Consiglieri
Vincenzo Armentano (NA)
Francesco Chiaramonte (Roma)
Francesco Mario Gentile (BA)
Luca Lione (SV)
Valeria Manicardi (RE)
Giuseppe Marelli (MB)
Maria Franca Mulas (OR)
Vincenzo Paciotti (AQ)
Gaudenzio Stagno (CZ)

Segretario
Nicoletta Musacchio (MI)

Presidenti Regionali

Abruzzo: G. La Penna
Basilicata: C. Lombardi Giocoli
Calabria: L. Puccio
Campania: A. Perrelli
Emilia-Romagna: F. Tomasi
Friuli-Venezia-Giulia: C. Tortul
Lazio: F. Tuccinardi
Liguria: M.S. Trabacca
Lombardia: L. Sciangula
Marche: F. Gregorio
Molise: C. Vitale
Piemonte-Val D'Aosta: M. Comoglio
Puglia: V. Majellaro
Sardegna: G. Tonolo
Sicilia: G. Allotta
Toscana: M. Calabrese
Umbria: C. Campanelli
Veneto-Trentino Alto Adige: A. Pipitone

Rubriche

- Editoriali
- Articoli originali
- Reviews
- Standard di cura e Linee Guida
- Raccomandazioni e Documenti di Consenso
- Position Statements
- Case report
- News dalla letteratura
- News tematiche
- News SUBITO!
- Newsletter Rete di Ricerca
- Newsletter Annali
- Metodologia della Ricerca Clinica
- Short papers da Congressi Regionali
- Reports da Congressi
- Il Diabetologo e la pratica clinica
- Esperienze di Diabetologia Clinica

Temi

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

AMD

il giornale di

Rivista dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Editoriale

- *Quale destino per il Piano Nazionale Diabete?*

M. Comaschi

Focus on dal VI Congresso CSR

- *Ipogonadismo maschile a insorgenza tardiva e diabete mellito*
F. Strollo, C. Sorino, A. D'Ippolito, I. Carucci, M. Morè, G. Strollo

- *Disfunzione erettile: il punto attuale*
K. Esposito, G. Bellastella, M.I. Maiorino

- *Lo studio SUBITO-DE: descrizione del campione*
G. Corona

- *Terapia personalizzata: l'algoritmo AMD*
A. De Micheli

- *Terapia personalizzata: l'algoritmo IDF*
M. Gallo

- *Il punto sui risultati dello studio ORIGIN*
S. Gentile

Commentary

- *Misurare il sovratrattamento del diabete? Una proposta interessante per la qualità assistenziale nell'anziano*
A. De Micheli

Rassegna

- *Quale target della pressione arteriosa nei pazienti con diabete ed ipertensione*
S. De Cosmo, A. Rauseo, A. Pacilli, A. Palena, R. Viti
- *Come si valuta la funzione renale?*
M. Postorino, E. Alessi, E. Dal Moro, D. Mannino

Editorial

- *What will be the fate for the National Diabetes Plan?*

M. Comaschi

Focus on from CSR 2012

- *Male late onset Hypogonadism and Diabetes mellitus*
F. Strollo, C. Sorino, A. D'Ippolito, I. Carucci, M. Morè, G. Strollo

- *Erectile Dysfunction: state of the art*
K. Esposito, G. Bellastella, M.I. Maiorino

- *SUBITO-DE Study: sample description*
G. Corona

- *Personalized Therapy: the AMD algorithm*
A. De Micheli

- *Personalized Therapy: the IDF algorithm*
M. Gallo

- *The focus on ORIGIN Study results*
S. Gentile

Commentary

- *An Overtreatment Glycemic Measure? A Provocative Suggestion for Quality Improvement in Diabetes for Seniors*
A. De Micheli

Clinical Review

- *Blood Pressure Target in Patients with Diabetes and arterial hypertension*
S. De Cosmo, A. Rauseo, A. Pacilli, A. Palena, R. Viti
- *How do you assess renal Function?*
M. Postorino, E. Alessi, E. Dal Moro, D. Mannino

<p>Survey AMD sul Rischio Metabolico</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diabetes Risk Score: un'indagine sul rischio metabolico dei diabetologi italiani</i> L. Morviducci, E. Nada, C. Suraci, C.B. Giorda 	<p>AMD Survey on Metabolic Risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diabetes Risk Score: a Survey on metabolic Risk among Italian Diabetologists</i> L. Morviducci, E. Nada, C. Suraci, C.B. Giorda 	62
<p>Expert opinion AMD-SID</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Expert opinion AMD-SID: ruolo degli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2</i> A. Ceriello, A. De Micheli, C.B. Giorda, M. Gallo, S. Del Prato, A. Giaccari, G. Riccardi 	<p>AMD-SID expert opinion</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>AMD-SID expert opinion: role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4-I) in the Management of type 2 Diabetes</i> A. Ceriello, A. De Micheli, C.B. Giorda, M. Gallo, S. Del Prato, A. Giaccari, G. Riccardi 	66
<p>Consensus AMD-SICVE-SID-SIRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico</i> 	<p>Consensus AMD-SICVE-SID-SIRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The Treatment of peripheral Artery Disease in the diabetic Patient</i> 	72
<p>Documento di Consenso</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>La personalizzazione della terapia farmacologica nel diabete tipo 2: l'algoritmo terapeutico per l'anziano fragile</i> G. Felace, M. Boemi, P. Bollati, A.V. Ciardullo, V. Fiore, P. Marnini, M.A. Pellegrini, A. Perrelli, S. Tondini, R. Candido 	<p>Consensus Document</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A Patient-centered Approach for pharmacologic Treatment of type 2 Diabetes: the therapeutic Algorithm in frail elderly</i> G. Felace, M. Boemi, P. Bollati, A.V. Ciardullo, V. Fiore, P. Marnini, M.A. Pellegrini, A. Perrelli, S. Tondini, R. Candido 	92
<p>Newsletter Annali AMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Annali 2012</i> 	<p>Newsletter Annals AMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Annals 2012</i> 	98
<p>Newsletter</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rete di Ricerca</i> 	<p>Newsletter</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>AMD Research Network</i> 	100
<p>Subito! News</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Al cuore del problema</i> M. Michelini • <i>Controllo precoce dell'ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nei diabetici</i> V. Manicardi 	<p>Subito! News</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The Problem's core</i> M. Michelini • <i>Benefits of Early Hypertension Control on Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes</i> V. Manicardi 	102
<p>News Tematiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • M. Gallo 	<p>Thematic News</p> <ul style="list-style-type: none"> • M. Gallo 	105

In copertina (in senso antiorario dall'alto): Vermocane, nudibranco Cratena peregrina, Margherita di mare, Pesce Tamburo (2011).

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com

Quale destino per il Piano Nazionale Diabete?



M. Comaschi

marcocomaschi@hotmail.com, mcomaschi@gvmnet.it

UO Medicina Interna, Programma "Piede Diabetico", ICLAS (Istituto Clinico Ligure di Alta Specialità), Gruppo GVM, Rapallo (Genova)

Parole chiave: Diabete, Servizi Sanitari
Key words: Diabetes, Healthcare Services

Il Giornale di AMD, 2013;16:5-10

Riassunto

Nel Dicembre 2012 il Ministero della Salute ha definitivamente approvato il Piano Nazionale per il Diabete (PND). Ora inizia il faticoso iter con le Regioni per avviare la realizzazione e l'implementazione sul territorio delle direttive del Piano, che trova le principali difficoltà nell'impatto che la crisi economica occidentale ed italiana in particolare pone ai sistemi di Welfare. A fronte delle analisi dei costi e dei finanziamenti del SSN si apre una importante discussione sull'opportunità o necessità di identificare nuovi modelli di servizi sanitari che consentano di mantenere equità di accesso e qualità dell'assistenza.

Summary

In December 2012 the Ministry of Health has finally approved the National Plan for Diabetes (PND). Now the arduous process with the regions to start the construction and implementation of the directives of the Plan on the territory begins; the main difficulty is the impact that the economic crisis in Western Countries and particularly Italy places to Welfare systems. In view of the analysis of the costs and funding of the NHS an important discussion has opened on the need to identify new models of health services that enable them to maintain equity of access and quality of care.

Nello scorso mese di Dicembre, dopo una gestazione infinita, è stato approvato il primo Piano Nazionale per l'assistenza e la cura delle persone con Diabete in Italia. Era un documento "dovuto" all'Unione Europea, che aveva da anni invitato tutti gli Stati membri a provvedere in merito. Non siamo arrivati ultimi, ma quasi. Comunque, la lunghissima fase di preparazione, stesura e definizione del Piano ha consentito, al termine, di produrre un Documento molto completo, ampio, esaustivo e con elementi di notevole innovazione, organizzativa e scientifica.

L'impianto del Piano Nazionale Diabete (PND)⁽¹⁾ è fondamentalmente modellato sul sistema di cura delle cronicità (Chronic Care Model)⁽²³⁾, ed orientato alla cosiddetta "Patient Centered Care"⁽⁴⁾, in cui la persona affetta dalla patologia in oggetto diventa parte integrante del sistema, attraverso un costante processo di "empowerment", ge-

stato in modo integrato da tutte le strutture sanitarie delle Cure Primarie e di Secondo e Terzo livello, che orientano la persona all'interno di specifici "percorsi clinici" sia di tipo "preventivo", sia di tipo "terapeutico", aderenti a Linee Guida rigorosamente basate sulla EBM. Il PND riserva un importante ruolo alle Unità di Diabetologia, strutture individuate come "case manager" prevalente in tutte le condizioni di complessità di patologia, ma anche come "consulenti" obbligatorie per la Medicina Primaria per l'identificazione dei percorsi di cura. La Medicina di Famiglia assume altresì il ruolo fondamentale di "gestione del percorso", e di prevenzione primaria sulla popolazione, secondo concetti di medicina d'iniziativa attiva. In ogni caso, il PND individua sempre la necessità della presenza di un "team" multidisciplinare e multiprofessionale adeguatamente formato, in cui le figure professionali non mediche giocano una parte molto rilevante.

Si tratta, ovviamente, di un documento di pianificazione, e quindi di indirizzo, rivolto a quelle Istituzioni che poi pragmaticamente debbono applicarlo sul loro territorio, le Regioni, che, come è noto, nell'attuale Legislazione italiana, sono le uniche amministrazioni titolate a legiferare in materia di Sanità. In questo rilevante "passaggio" già si intravede una prima difficoltà all'implementazione degli indirizzi di Piano, ma certamente non insormontabile, dal momento che il modello organizzativo individuato dal Piano stesso è comunque applicabile anche in contesti amministrativamente disomogenei, in base ai diversi orientamenti "politici" delle singole Regioni.

Quello che il PND non dice, e d'altronde non ci si poteva assolutamente aspettare che lo facesse, è come si finanzia il tutto. Quanto costa? Chi paga? Nel suo iter legislativo, il PND è stato approvato unanimemente dalla Conferenza delle Regioni, semplicemente per il fatto che si afferma nel testo che il PND è "isorisorse". In teoria potrebbe anche essere vero, dal momento che il Piano chiede agli operatori del SSN di svolgere il lavoro per cui sono già pagati soltanto con un altro modello di organizzazione, che di per sé non richiederebbe incrementi di

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

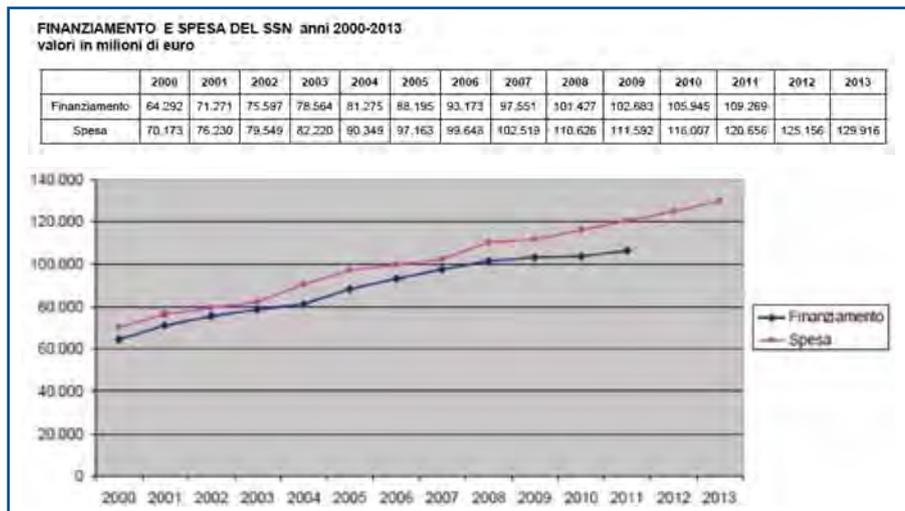


Figura 1. Trend di finanziamento e spesa del SSN anni 2000 – 2013.

costi. In pratica, tuttavia, è evidente che per una coerente applicazione degli indirizzi del PND siano necessari almeno alcuni investimenti di conto capitale (attrezzature informatiche, rete di ICT, tecnologie diagnostiche), ma soprattutto di parte corrente (incentivazioni alle performance, personale professionale, formazione).

Nell'idea del Legislatore, il PND è uno degli strumenti per spostare risorse del Fondo Sanitario dall'area ospedaliera e iperspecialistica a quella delle Cure Primarie sul Territorio, ma ogni operatore della sanità sa che per ottenere una riduzione di costi sul versante delle complicitanze è necessario prima investire, e, poi, solo dopo un congruo periodo di tempo, si potranno vedere i risparmi ottenuti. Ovviamente questo è un impianto programmatico assolutamente virtuoso, e ampiamente possibile in condizioni economiche di sviluppo costante, come nel nostro Paese abbiamo avuto in quasi tutta la seconda metà del secolo scorso, fino ai primi cinque anni dell'attuale. Da lì in poi tutta l'area occidentale è progressivamente andata verso una stagnazione e successivamente verso una vera e propria recessione economica,

e l'Italia in particolare ha subito, negli ultimi cinque anni, una perdita di circa 7 – 8 punti di PIL, pari, più o meno, a 150 – 200 miliardi di euro di ricchezza.

Non è questa la sede in cui fare l'analisi delle cause o la valutazione dei rimedi da porre in atto per il superamento dell'attuale fase di crisi economica. Qui ci si vuole solo porre il problema di capire come tentare di mantenere degli standard di efficacia del nostro Servizio di tutela della Salute, ed in particolare per quanto riguarda le persone con diabete, in presenza di un fortissimo deficit di risorse da destinare alla salute stessa.

I trend di finanziamento esposti qui di seguito nei grafici e nelle Tabelle riportate evidenziano in modo inequivocabile come la crescita del Fondo Sanitario sia progressivamente in riduzione (Figura 1), e sempre comunque al di sotto dei trend di spesa. Il dato di apparente incremento della percentuale di PIL impiegata per il FSN in realtà, in presenza di una riduzione assoluta del PIL, rappresenta una riduzione altrettanto assoluta in termini di cifre reali del Fondo stesso. (Figura 2)

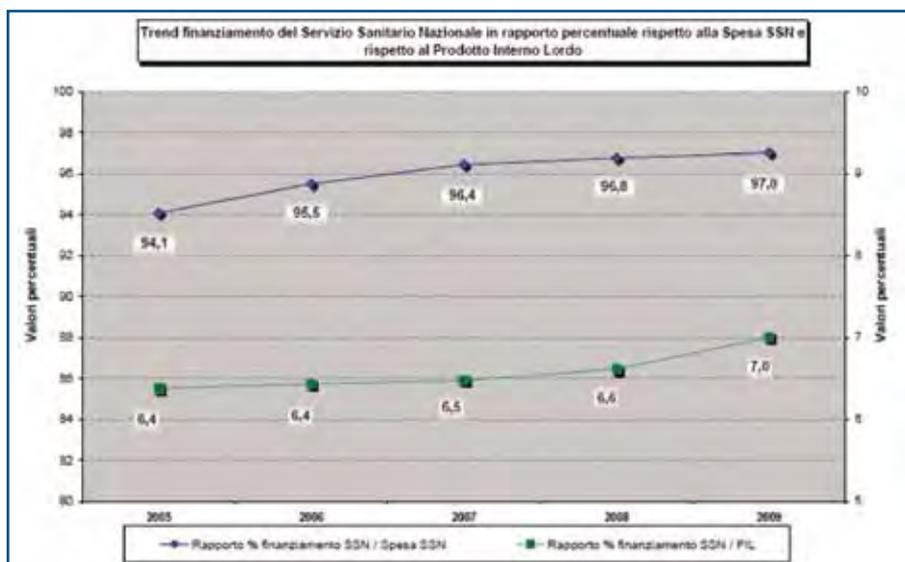


Figura 2. Trend di finanziamento del SSN in rapporto al PIL ed alla spesa anni 2005 – 2009.

La composizione delle fonti di origine del FSN (Tabella 1), accuratamente valutata, dà poi un'immagine tutt'altro che equa, contrariamente a quanto correntemente si dice del nostro Servizio Sanitario: infatti soltanto meno del 40% è derivato da tassazione progressiva sul reddito delle persone fisiche (IRAP e IRPEF), mentre quasi il 55% deriva da accise ed IVA, e cioè da imposte indirette sui consumi, che colpiscono proporzionalmente i soggetti meno abbienti. Infine, circa il 3% del Fondo è sostenuto da tickets e compartecipazioni alla spesa da parte dei cittadini, che, a ben vedere, configurano una vera e propria "tassa sulla malattia". L'intenzione dichiarata da parte del Governo in scadenza, è quella di sostituire i "tickets" con "franchigie" legate alla progressività del reddito, o, come appare dalle dichiarazioni dell'attuale Ministro, più probabilmente con il "patrimonio" del singolo assistibile. Si tratta indubbiamente di un miglioramento, ma resta pur sempre una vera tassa sulla malattia.

Tabella 1. Composizione in valori assoluti delle fonti di finanziamento del SSN (Fonte: Ministero della Salute – Sistemi Informativi Sanitari).

Fonti di finanziamento	Finanziamento del SSN (Milioni di €)
IRAP e addizionale IRPEF	39235
Fabbisogno ex D.L.vo 56/00 (IVA e Accise)	49206
Ulteriori trasferimenti da pubblico e privato	10462
Ricavi e Entrate Proprie Varie	2853
FSN ed ulteriori integrazioni a carico dello Stato	4049
TOTALE REGIONI E PROVINCE AUTONOME	105804
Altri enti finanziati con Fondo Sanitario Nazionale	0.606
TOTALE	106409

I dati relativi al Patto per la Salute 2013-2015 mostrano che nel futuro è atteso un ampliamento del divario fra fabbisogni finanziari e copertura pubblica disponibile: si registrano 109 miliardi di previsione regionale per il 2012 contro una assegnazione di 108 miliardi, con uno scarto dunque di 806 mila euro; poi negli anni successivi lo scarto cresce progressivamente, raggiungendo gli 8 miliardi di euro nel 2015, con un totale cumulato che avrà superato i 17 miliardi di euro nel 2015⁽⁵⁾.

Pertanto, si determinerà un gap crescente tra i fabbisogni di finanziamento delle sanità regionali e le assegnazioni previste; un elevato divario potenziale atteso tra le risorse che si vogliono mobilitare per la sanità e quelle effettivamente necessarie per garantire la tutela della salute dei cittadini.

Questa fase è stata preparata da una dinamica della spesa sanitaria pubblica per gli anni più recenti rallentata rispetto agli incrementi delle fasi precedenti, e ciò contribuisce ad acuire la paura che per il futuro aumenti il gap tra la spesa di cui si avrebbe bisogno e quella

che concretamente sarà messa a disposizione. Esistono, ovviamente, ampi spazi di recupero di efficienza e di riduzione dei cosiddetti "sprechi", ed esistono, soprattutto, possibilità di omogeneizzare verso livelli più bassi le notevoli difformità di spesa tra le varie realtà regionali e locali. Tuttavia non è pensabile che la riduzione dei costi sia in grado di colmare il gap.

La spesa sanitaria pubblica è aumentata infatti ad un tasso medio annuo del +6% nel periodo 2000-2007 e ad un tasso medio annuo del +2,3% nel periodo 2008-2010. (Tabella 2). Emerge quindi un evidente nettissimo rallentamento del ritmo di crescita, un salto in basso che non può non avere contraccolpi. Il tasso medio è la risultante di dinamiche molto diverse tra:

- le Regioni in Piano di rientro, dove il ritmo di crescita è sceso da +6,2% nel 2000-2007 a meno dell'1% nel 2008-2010;
- quelle non in Piano di rientro, dove la crescita è stata del +5,8% nel 2000-2007 e del +3,9% nel 2008-2010.

Tabella 2. Andamento della spesa sanitaria pubblica e privata: confronto periodi 2000-2007 e 2008-2010 (tasso medio di crescita annuo 2000-2007 e 2008-2010).

Spesa sanitaria	2000-2007	2008-2010
Pubblica	+6,0	+2,3
Regioni con Piano di Rientro	+6,2	+0,9
Altre Regioni	+5,8	+2,3
Privata	+2,2	+2,3

Fonte: dati Istat.

A fronte di queste dinamiche della spesa pubblica in sanità, si registra un salto in alto della spesa sanitaria privata che secondo dati Istat è stata pari ad oltre 30,6 miliardi di euro nel 2010 con un aumento del +25,5% nel decennio 2000-2010; quello che è interessante è che la spesa sanitaria privata non ha subito rallentamenti del ritmo di crescita annuo nemmeno nel periodo di crisi. Infatti è cresciuta del 2,2% nel 2000-2007 e del 2,3% nel 2008-2010.

Altro fenomeno significativo è che, mentre la spesa pubblica rallenta e quella privata continua il suo ritmo di crescita, si registra una sorta di fuoriuscita di cittadini dal sistema sanitario, con oltre 9 milioni di persone che dichiarano di non avere avuto potuto accedere a prestazioni sanitarie per "ragioni economiche".

Si tratta di 2,4 milioni di anziani, 5 milioni di persone che vivono in coppia con figli, 350 mila in famiglie monogenitoriali e 4 milioni di residenti al Sud e Isole (Tabella 3).

Tabella 3. Giudizio sulle performance del SS della propria regione negli ultimi due anni. Confronto 2009-2012 (val. % e diff. %).

Secondo Lei, negli ultimi due anni il Servizio Sanitario della Sua regione è:	2009	2012	Diff. 2009-2012
Rimasto uguale	58,0	55,3	-2,7
Peggiorato	21,7	31,7	+10,0
Migliorato	20,3	13,0	-7,3
Totale	100,0	100,0	100,0

Fonte: indagine Fbm-Censis 2012.

È un universo di sanità negata indotta da ragioni economiche e dal razionamento del pubblico; si è dinanzi ad un quadro la cui sintesi mostra la crisi dell'universalismo sostenibile del Servizio sanitario regionalizzato: ci si rivolge al privato perché nel pubblico le liste di attesa sono troppo lunghe, e coloro che non riescono a pagarsi la spesa per le prestazioni nel privato, rinunciano alle prestazioni sanitarie.

Il massiccio razionamento nel pubblico sposta il costo delle prestazioni sanitarie per intero sui cittadini che si rivolgono alle strutture private, mentre coloro che non hanno redditi adeguati rinunciano. In tale contesto, prendono quota fenomeni nuovi, diversi, come ad esempio la tendenza ad andare a caccia delle offerte sanitarie meno costose, magari direttamente sul web (il low cost sanitario).

È evidente che i successivi provvedimenti sulla sanità, che siano esito dei Piani di rientro regionali o delle manovre nazionali (si pensi al ticket sulla diagnostica), hanno determinato un trasferimento aggiuntivo di spesa dal pubblico alle tasche dei cittadini che fruiscono della sanità, fenomeno che lascia fuori quote di cittadini che di fatto vedono razionata la propria tutela della salute. È alto, quindi, il rischio di una rottura di quel patto sociale che aveva a cuore un welfare universalistico e, in esso, una sanità per tutti, e che si configura sempre più probabile una nuova forma di sanità, nella quale un Servizio sanitario non più sostenibile rischia di lasciare una quota non indifferente di persone senza tutela.

In questo scenario le Persone con diabete sono gravate più di altri da problematiche di accesso alle cure: sia per l'associazione, nota e più volte verificata in ogni Paese, dell'aumentata prevalenza di malattia negli strati economicamente e socialmente più deboli, sia per l'incrementale quota di compartecipazione alla spesa sanitaria che comporta la politica dei "tickets". Questa è un'ulteriore, e cogente, motivazione per la quale è assolutamente necessario che il PND venga davvero attivato ed applicato sul territorio nazionale. Ma come superare la scarsità delle risorse e l'imperativo di economia politica attuale di non incrementare la spesa pubblica e quindi il debito pubblico? Proprio sulla scorta delle valutazioni precedentemente riportate e in buona parte tratte da un recente studio del CENSIS⁽⁵⁾, la discussione oggi verte su un tema di rilevante importanza: i "Fondi Sanitari Integrativi".

Quale ruolo assume nell'attuale fase storica del Servizio sanitario nazionale la sanità integrativa? È possibile fissare alcuni *statement* utili per capire perché oggi i *Fondi sanitari integrativi* costituiscano una opportunità sulla quale puntare per costruire una sanità sostenibile sul piano economico e sociale.

La logica del "non si può che tagliare" incontra oggi ostacoli importanti sul piano del consenso sociale che, come dimostrano anche le vicende di altri Paesi, possono avere ripercussioni negative anche sul pia-

no del consenso elettorale e politico, diventando un ostacolo molto difficile da sormontare. Recenti indagini Censis mostrano che cresce tra gli italiani la convinzione che la qualità percepita dei servizi sanitari nel nostro Paese stia peggiorando: infatti a parlare di una sanità in peggioramento nella propria regione era il 21,7% degli intervistati nel 2009, diventato il 31,7% nel 2012, con un balzo di 10 punti percentuali in 3 anni; la quota di coloro che indicano un miglioramento si è ridotta di oltre 7 punti percentuali e quella relativa ai cittadini che rilevano stabilità della qualità percepita è diminuita di 2,7 punti percentuali (Tabella 3).

In sostanza, stanno crescendo la percezione di un lento scivolamento verso il basso della sanità esistente e l'idea che la qualità media dei servizi sanitari stia scendendo, e nella percezione collettiva la minore qualità è legata in maniera diretta al contenimento della spesa sanitaria pubblica.

A questo proposito, è indubbio che nella fase più recente la sanità, rispetto ad altri settori, è stata toccata in misura meno intensa dai tagli e, tuttavia, in alcune Regioni gli effetti sono già visibili, con impatti non certo positivi sulla qualità percepita dei servizi sanitari da parte dei cittadini e sulle aspettative riguardo alla sua evoluzione futura. Non a caso è nelle Regioni con Piani di rientro che è più marcata la percezione che la sanità stia peggiorando.

Il primo punto da fissare è quindi il fatto che risulta in crescita un clima sociale di paura rispetto agli impatti che la scure dei tagli alla spesa pubblica può avere sulla sanità dal punto di vista della qualità e relativamente al passato recente e al futuro. Dal punto di vista dei cittadini è evidente che si dovrebbe uscire dalla logica dei tagli lineari, o di una *spending review* che non porta a fissare priorità ma si concentra sulla riduzione della quantità e, di fatto, anche della qualità dei servizi in sanità. In questo senso la costruzione di una sanità che sia sostenibile sul piano socioeconomico e capace di raccogliere consenso sociale perché garantisce copertura, e non una idrovora di risorse pubbliche e una fonte di nuove tasse, è una esigenza sociale centrale, il che configura uno spazio rilevante e nuovo per la sanità integrativa, un soggetto che è in grado di offrire una risposta praticabile, socialmente diffusa, alla sfida delle risorse aggiuntive e della efficientizzazione delle risorse utilizzate. Anche per questo motivo i soggetti della sanità integrativa sono oggi una opportunità; perché non rappresentano una realtà estranea alla storia socioeconomica e sociopolitica del nostro Paese, e soprattutto sono storicamente *una componente essenziale e vitale del welfare italiano*.

Infatti, è dalla fine del XIX° secolo che le mutue costituiscono un importante pilastro del sistema sanitario, rappresentando rispetto al periodo precedente un formidabile veicolo di ampliamento del grado di copertura della popolazione italiana.

Nella vicenda sociale italiana le mutue hanno dunque sempre avuto una storia e un radicamento attivo e concreto, e se l'arrivo del Servizio sanitario nazionale ad accesso universalistico ne ha segnato la marginalizzazione, non si può dimenticare che è sotto la loro egida che la cura è diventata, per la prima volta nella storia, una opportunità di massa non più legata esclusivamente alla disponibilità di reddito e di patrimonio delle persone.

Le mutue sono sempre state storicamente, quindi, un formidabile veicolo di inclusione in momenti decisivi della vicenda nazionale; ed anche espressione di un modello di tutela autogestito, regolato dai processi associativi di massa e da una responsabilizzazione che va oltre la dimensione individuale e diventa veicolo di coesione.

Si può dire dunque che la sanità integrativa nella sue varie componenti può ancora oggi rappresentare lo strumento di un processo di riforma reale, non calato dall'alto né imposto con logica di ridefinizione meccanica di assetti istituzionali e gestionali. Accanto agli elementi più strettamente di tipo socio-politico e redistributivo del paragrafo precedente, va poi considerato che vi è una dimensione socioculturale che non va sottovalutata e che contribuisce a valorizzare il ruolo della sanità integrativa in una ridefinizione operativa del Servizio sanitario nazionale e più in generale del welfare.

Infatti, la mutualità è molto di più della mera espressione di una logica assicurativa o di redistribuzione sociale del rischio. Essa è un modello di organizzazione sociale dal basso che abitua le persone a mettere insieme le forze e ad operare oltre la pura dimensione della individualità.

La sanità integrativa, come in generale le forme della mutualità e della cooperazione sociale ampiamente intesa, si collocano quindi sulla cresta dell'onda del mutamento valoriale in atto, rispondendo anche alle richieste crescenti di una maggiore relazionalità sociale e di legami sociali più intensi, che superino la crisi dell'individualismo e la sua deriva patologica.

Anche il welfare aziendale e la sanità integrativa come benefit aziendale costituiscono in fondo uno strumento che consente di trovare nuove forme di cooperazione in ambito aziendale, in linea con processi più generali di superamento cooperativo della conflittualità.

Anche in questo caso si può dire che il mutuo soccorso e il welfare aziendale appartengono ad una vicenda sociale radicata nella storia italiana, che ha dato risposte importanti oltre le forme conflittuali nelle relazioni di lavoro, e che oggi torna a galla come una opportunità da utilizzare per dare nuovi equilibri alla sanità, al welfare e anche alla società più in generale, sulla base di un universo valoriale di cui la mutualità sanitaria nelle sue varie componenti è portatrice e che è in sintonia con i valori più nuovi degli italiani in questa fase. La mutualità ha lasciato il posto all'universalismo del Servizio

sanitario quando quest'ultimo si è mostrato in grado di conciliare in misura maggiore l'equità d'accesso alla tutela della salute e la sostenibilità finanziaria. In altre parole quando la redistribuzione del "rischio salute" su tutta la comunità nazionale ha consentito di garantire la tutela della salute a tutti i cittadini a costi sostenibili, finanziabili tramite la fiscalità generale. Oggi si va delineando uno scenario profondamente diverso, che può essere interpretato a partire dall'analisi delle dinamiche di spesa sanitaria pubblica e spesa privata per la salute sostenuta dai cittadini; ed occorre anche guardare agli scenari futuri della sanità, tenendo conto di quanto va accadendo a livello di finanza pubblica e di accelerazione di alcune strategie di ripensamento nell'ambito dei costi pubblici.

Tutto ciò, come si integra con l'applicazione del PND? La risposta, per una volta, ce la dà la tanto vituperata organizzazione sanitaria Statunitense. Proprio nel contesto americano, in cui vige la prevalente organizzazione privatistica ed assicurativa, e dove l'intervento pubblico federale è limitato a Medicare e Medicaid, realtà piene di evidenti difetti, in numerosi Stati, invece, Gruppi di collettori di Fondi (aziendali, assicurativi) hanno realizzato sistemi di cura e gestione della cronicità essenzialmente simili a quello previsto dal PND italiano, ottenendo buoni outcomes clinici ed economie di scala⁽⁶⁾. Kaiser Permanente soprattutto in California, ma anche la Veteran Administration in diversi Stati dell'Unione applicano coerentemente modelli di Disease Management per i loro assistiti affetti da Diabete. Perché non immaginare quindi una situazione anche nel nostro contesto che veda Gruppi di Mutualità inserirsi all'interno del Sistema, contribuendo a finanziare strutture pubbliche o accreditate che si muovano nell'indirizzo del Piano. In fondo, i cosiddetti Cregs Lombardi⁽⁷⁾ sono, in modo rozzo e decisamente migliorabile, un'iniziale sperimentazione di "percorsi" affidati ad un "Provider", e nulla vieta che questo "Provider" possa essere un soggetto economico di mutualità, unito al sostegno economico pubblico.

Le comuni obiezioni a questo tipo di impostazione, spesso gridate più come slogan ideologici, affermano che in questo modo l'Italia abbandonerebbe per sempre il Servizio Sanitario Nazionale Universalistico, e, soprattutto, che si creerebbero una Sanità di serie A ed una di serie B, sulla base del reddito dei cittadini. Nessuna delle due obiezioni è fondata: la presenza di sistemi integrativi di tipo mutualistico infatti non darebbe forza a strutture alternative destinate ai soli abbienti, se non in misura ancora più marginale dell'attuale, ma sosterebbe in maggior misura prevalentemente proprio le strutture pubbliche, poste in grado di recuperare risorse aggiuntive, facendo nel contempo rientrare in una logica non più concorrenziale, ma integrata, le realtà sanitarie a capitale privato, inserite all'interno di reti assistenziali legate non solo più alla

domanda indotta, ma a bisogni epidemiologicamente ben identificabili. E ciò non significa nemmeno rinunciare all'universalismo, ma, al contrario, riformulare le fonti di finanziamento con una migliore progressività sul reddito, coinvolgendo in maniera molto maggiore anche il mondo produttivo dell'impresa. Insomma, la creazione di un sistema "misto" fra il Beveridge ed il Bismarck può essere in grado di "innovare" modelli che in Europa hanno fatto la storia, ma che ora mostrano inevitabilmente delle crepe cui è necessario porre rimedio.

Questa ci sembra la strada che potrebbe permettere ragionevolmente una reale applicazione del PND, così come altri piani ministeriali che si propongano di migliorare la cura e l'assistenza di persone affette da patologie croniche: l'impianto del PND è assolutamente positivo, la sua applicabilità non è legata al solo sistema universalistico, è necessario recuperare risorse aggiuntive che consentano di avviare il processo, e che in un periodo ragionevole saranno in grado di ridurre i costi relativi alle complicanze. Riteniamo che tutto il mondo della Comunità Diabetologica oggi dovrebbe essere unito su questi principi.

BIBLIOGRAFIA

1. Piano Nazionale Diabete – Ministero della Salute Dicembre 2012 <http://www.salute.gov.it/>.
2. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA*. 9;288:1775-9, 2002.
3. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA*. 288: 1909-14, 2002.
4. Grumbach K, Bodenheimer T, Grundy P. The Outcomes of Implementing Patient-Centered Medical Home Interventions: A Review of the Evidence on Quality, Access and Costs from Recent Prospective Evaluation Studies, Patient-Centered Primary Care Collaborative. August 2009. www.pcpcc.net.
5. CENSIS - IL RUOLO DELLA SANITÀ INTEGRATIVA NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE Sintesi dei principali risultati Roma, 5 giugno 2012.
6. <http://www.sossanita.it/Approfondimenti/CENSIS%20Saniintegrativa5giu12.pdf>.
7. Reed M, Huang J, Graetz I, Brand R, Hsu J, Fireman B, Jaffe M. Outpatient electronic health records and the clinical care and outcomes of patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2;157:482-9, 2012. doi: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00004.
8. CReG e cure sub acute: "dalla cura al prendersi cura" (Aprile 2011) <http://www.sanita.regione.lombardia.it>.



Ipogonadismo maschile a insorgenza tardiva e diabete mellito



F. Strollo¹, C. Sorino¹, A. D'Ippolito¹, I. Carucci¹, M. Morè¹, G. Strollo²
f.strollo@alice.it

¹ U.O.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche INRCA-IRCCS, Roma;

² Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale FBF S. Pietro, Roma

Parole chiave: Ipogonadismo, Testosterone, SHBG, Anziano, Diabete

Key words: Hypogonadism, Testosterone, SHBG, Elderly, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:11-20

Riassunto

Nell'ultimo quinquennio in ambito diabetologico ha assunto ampio risalto in letteratura l'ipogonadismo tardivo dell'uomo adulto e anziano (noto come LOH, o late onset hypogonadism). Il presente lavoro passa in rassegna definizione, epidemiologia, aspetti clinici e terapia dell'LOH nel diabete mellito tentando di offrire nuovi spunti di indagine e al tempo stesso garantire allo specialista una modalità di approccio pratico e aggiornato al problema, troppo spesso sottodiagnosticato e fonte di dubbi non sempre fondati sulla correttezza delle scelte terapeutiche adottate e sui possibili effetti negativi delle stesse.

Summary

During the last five years or so metabolism-related research has been more and more interested in the relationship between diabetes and late onset male hypogonadism (LOH). This review deals with definition, epidemiology, clinical features and approved treatment strategies for LOH. This way it aims at fostering further research in the field and at the same time at granting an easy-to-handle update on a rather frequent yet underestimated problem in the elderly. In the frame of a rapidly changing therapeutic attitude, in fact, diabetes specialists willing to help

their patients with LOH need to be reassured concerning the best treatment strategies in terms of efficiency and safety without running the risk of feeling superficial and over-optimistic concerning testosterone replacement therapy.

Criteri diagnostici ed epidemiologia

Per la diagnosi di LOH ci si riferisce universalmente alle raccomandazioni pubblicate nel 2009 dall'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) in collaborazione con altre associazioni scientifiche internazionali di settore⁽¹⁾, che si riferiscono alla presenza isolata di valori di testosterone totale circolante decisamente bassi (< 2.3 ng/mL o < 8 nmol/L) oppure a valori borderline (2,3 - 3,5 ng/mL o 8 - 12 nmol/L) associati a segni e sintomi di ipogonadismo, che per approccio più schematico, sono riportati nella tabella 1.

Data la non perfetta rispondenza dei livelli circolanti di testosterone totale (TT, total testosterone) alla quantità di ormone realmente in grado di raggiungere le cellule dei vari organi effettori, sono stati proposti ad

Tabella 1. Classificazione dei segni e sintomi tipici dell'ipogonadismo tardivo dell'adulto (LOH).

SOMATICI	PSICHICI	SESSUALI
Osteoporosi	Insomnia	Ridotta libido fino a vero e proprio disinteresse sessuale
Ridotte massa/forza muscolare	Ridotte capacità mnesiche	Ridotte durata/frequenza dei rapporti sessuali
Ridotta attività immuno-competente	Ridotte capacità attentive/concentrazione	
Aumentata massa grassa (con differente distribuzione)	Nervosismo ed ansia	
Ridotto volume dei globuli rossi	Depressione psichica	
Disfunzione erettile	Eiaculazione precoce	
Aumentato rischio cardio-vascolare	Ridotta sensazione di benessere	
Ipotrofia annessi cutanei		

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012, e ripropone per intero, insieme ai due successivi, la sessione di studio *Sessualità, ipogonadismo e diabete*.

utilizzo clinico vari metodi utili alla determinazione del testosterone libero (FT o free-testosterone), basati sul cosiddetto "analogo marcato". Tale molecola, la cui natura biochimica è sconosciuta - coperta da brevetto - e il cui meccanismo d'azione nel dosaggio sfugge quindi completamente al controllo degli esperti di laboratorio, viene reclamizzata per la sua capacità di competere con il FT circolante senza spiazzare l'equilibrio tra questo e il TT ma sottostima di 3-8 volte la quota libera rispetto alle metodiche considerate "gold standard" (dialisi all'equilibrio o ultrafiltrazione, non proponibili nella routine per il dispendio economico ma soprattutto di tempo-operatore che comportano), pertanto le raccomandazioni delle società scientifiche non forniscono limiti di riferimento per il FT e in realtà sconsigliano l'uso del dosaggio diretto del FT con metodo dell'analogo ai fini della diagnosi di LOH. Sulla scorta di quanto proposto a suo tempo dal gruppo di Vermeulen⁽²⁾, si può utilizzare il Bioavailable testosterone (Bio-T) e il cFT (free testosterone calcolato) dosando al contempo TT, sex-hormone binding-globulin (SHBG) ed albumina circolanti e inserendo i dati in una

formula disponibile in rete⁽³⁾: valori di Bio-T inferiori a 5.3 nmol/L sono indicativi di LOH.

A questo proposito va ricordato che negli anni la SHBG ha assunto via via un significato nuovo rispetto a quello che ne ha condizionato il nome agli inizi. Essa oggi non rappresenta più soltanto una molecola di trasporto che aumentando trattiene in circolo in forma legata testosterone ed estradiolo limitandone la disponibilità periferica, ma viene considerata un vero e proprio ormone metabolicamente attivo. In particolare, è stato evidenziato un ruolo della SHBG nel metabolismo glicidico in rapporto al grasso intraepatico che appare indipendente dagli ormoni sessuali⁽⁴⁻⁶⁾.

Per operare una quantizzazione della sintomatologia riportata nella Tabella 1, evitando in tal modo la soggettività del dato e offrire a medico e paziente uno strumento utile a seguire nel tempo la risposta alla terapia, si ricorre in genere all'utilizzo di questionari ad hoc, fra i quali appare utile riportare in questa sede due modelli ampiamente utilizzati in Italia: l'Agging Male Symptoms' (AMS) rating scale (Figura 1), nato in Germania e alla

Quale dei seguenti sintomi ha manifestato nell'ultimo mese?	Sintomi Intensità (punteggio)	Sfera psicologica	Sfera somatica	Sfera sessuale
1. Calo nella sensazione di benessere generale (Stato generale di salute, sensazione soggettiva)	1 2 3 4 5	→	→	→
2. Dolori articolari e muscolari (lombalgie, dolori articolari, dolore ad un arto, mal di schiena)	1 2 3 4 5	→	→	→
3. Eccessiva sudorazione (episodi improvvisi/aspettati di sudorazione, vampate di calore indipendenti dalla fatica)	1 2 3 4 5	→	→	→
4. Alterazioni del sonno (difficoltà a prendere sonno, ripenuti risvegli durante il sonno, risveglio precoce e senso di spossatezza, sonno leggero, insonnia)	1 2 3 4 5	→	→	→
5. Maggiore necessità di dormire, frequente sensazione di stanchezza	1 2 3 4 5	→	→	→
6. Irritabilità (aggressività, facilità ad arrabbiarsi facilmente per piccole cose, sbalzi di umore)	1 2 3 4 5	→	→	→
7. Nervosismo (tensione interna, agitazione, senso di irrequietezza)	1 2 3 4 5	→	→	→
8. Ansia (sensazione di panico)	1 2 3 4 5	→	→	→
9. Esaurimento fisico / mancanza di vitalità (calo di rendimento generale, riduzione dell'attività fisica, mancanza di interessi nel tempo libero, sensazione di ottenere scarsi risultati, di realizzare pochi obiettivi, doversi forzare per iniziare qualcosa)	1 2 3 4 5	→	→	→
10. Riduzione della forza muscolare (senso di debolezza fisica)	1 2 3 4 5	→	→	→
11. Umore depresso (sentirsi giù, tristi, sul punto di piangere, mancanza di entusiasmo, umore instabile, sentire che tutto è inutile)	1 2 3 4 5	→	→	→
12. Sensazione di avere oltrepassato la fase migliore della vita	1 2 3 4 5	→	→	→
13. Sentirsi spenti, avere toccato il fondo	1 2 3 4 5	→	→	→
14. Calo della crescita della barba	1 2 3 4 5	→	→	→
15. Calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale	1 2 3 4 5	→	→	→
16. Riduzione nel numero di erezioni mattutine	1 2 3 4 5	→	→	→
17. Calo del desiderio sessuale/libido (mancanza di piacere durante il rapporto sessuale; mancanza del desiderio di rapporti sessuali)	1 2 3 4 5	→	→	→
		Totale A	Totale B	Totale C

Ha un qualunque altro sintomo considerevole?
Se sì, lo descriva per favore

Punteggio totale (A+B+C)

Punteggi	Gravità dei disturbi
17-26	Nessuna
27-36	Lieve
37-49	Moderata
≥ 50	Severa

⁽¹⁾ 1 = Assente; 2 = Lieve; 3 = Media; 4 = Grave; 5 = Molto Grave

Figura 1. Questionario AMS. Ciascuna domanda prevede una risposta corrispondente a valori da 1 a 5 (assente - molto grave). Il punteggio totale definisce la normalità tra 17 a 26 e consente una attribuire una gradazione di risultati corrispondenti a sintomatologia lieve, moderata o grave. Le singole domande rimandano ad una tra le sfere psicologica, somatica e sessuale, consentendo così di valutare in quale di esse sia stato conseguito un risultato migliore.

1. Età	<40 / 40-49 / 50-59 / 60→
2. A che età ha avuto lo sviluppo puberale?	9-14 / >14
3. Ha avuto diagnosi di patologia ipofisaria?	no / si
4. Ha avuto diagnosi di testicolo ritenuto?	no / si
5. Quante volte le è capitata un'assenza completa di erezione?	qualche volta / abbastanza spesso / spesso / sempre
6. Le capita mai di svegliarsi con un'erezione?	si, come sempre / si ma meno frequenti di prima / si ma molto meno frequenti / mai
7. Con quale frequenza ha praticato autoerotismo nel corso degli ultimi anni?	>8 volte al mese / 3-7 volte al mese / 1-2 volte al mese / mai
8. Come vive il rapporto masturbatorio?	bene / con qualche senso di colpa / con molto senso di colpa / con profondo senso di colpa
9. Ha avuto più o meno desiderio di fare l'amore nel corso degli ultimi tre mesi?	come o più di prima / si ma meno rispetto a prima
10. Ha notato una riduzione della quantità di eiaculato?	no / sì, un po' ridotto / sì, molto ridotto / assente
11. Ha difficoltà a raggiungere l'orgasmo in un rapporto sessuale?	no / sì
12. Quanto pesa e quanto è alto?	BMI <25 / 25-29.9 / 30 - 34.9 / 35→

Figura 2. Androtest. Ciascuna domanda prevede una risposta graduata, da 0 a 3 secondo una scala del tipo "qualche volta" / "abbastanza spesso" / "spesso" / "sempre" e/o risposte dicotomiche no/si (0/3 o 0/1). Il punteggio totale varia da un minimo di 1 ad un massimo di 32 con cut-off posto a 8, limite massimo della norma. Un punteggio più alto identifica una maggiore prevalenza di sintomi correlabili alla presenza di un ipogonadismo.

cui validazione in lingua italiana ha contribuito il nostro gruppo⁽⁷⁾ e l'Androtest (Figura 2), ideato e validato a Firenze dal gruppo del Prof. Maggi⁽⁸⁾, attuale presidente della SIAMS (Società italiana di Andrologia Medica e della Sessualità).

Il primo contiene una serie di quesiti che indagano non solo la sfera somatica e sessuale ma anche quella psicologica. Esso appare più utile ai fini del follow-up terapeutico⁽⁹⁾ rispetto al secondo, che è considerato invece più valido ai fini dell'inquadramento diagnostico⁽¹⁰⁾.

Il declino del TT nel tempo è stato ampiamente dimostrato da studi su larga scala, fra i quali appare par-

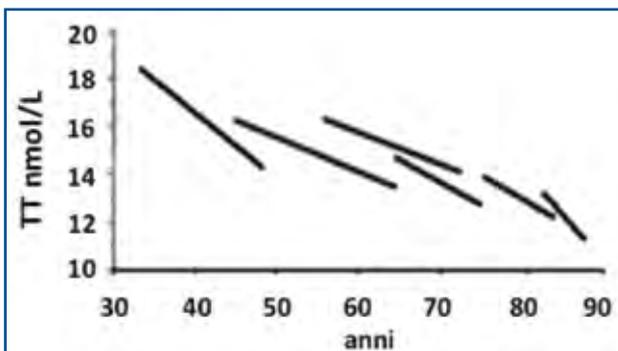


Figura 3. Progressiva riduzione dei livelli circolanti di TT in rapporto alle varie fasce d'età nella popolazione generale; comportamento del tutto analogo è stato riscontrato per il FT negli stessi 890 soggetti esaminati (modificata da riferimento bibliografico 11).

ticolarmente rilevante il Baltimore Longitudinal Study of Aging⁽¹¹⁾, dal quale è emersa una pendenza della curva di declino pressoché costante nell'intero arco di età compreso fra i 30 e i 90 anni circa, a testimonianza di un andamento prevedibile a livello di popolazione anche se soggetto ad ampie variazioni individuali (Figura 3).

Il dato ormonale è stato confermato nel 2006 da uno studio australiano sull'INSL3, un marcatore funzionale testicolare, che declina progressivamente con l'età⁽¹²⁾. È interessante il fatto che pochi anni fa la riduzione dell'INSL3 nelle persone con diabete fu dimostrata associarsi non tanto al grado di scompenso metabolico quanto a quello di adiposità viscerale⁽¹³⁾.

In realtà gli studi epidemiologici più recenti dimostrano una forte associazione fra ipogonadismo ed obesità prima ancora che diabete e addirittura un lavoro recente riporta un effetto positivo della chirurgia bariatrica - parallelo al miglioramento del peso corporeo - nei confronti dell'ipogonadismo secondario alla grave obesità⁽¹⁴⁾.

Etiopatogenesi

In campo etiopatogenetico l'LOH appare ricollegabile ad obesità, iperglicemia ed insulinoresistenza sia come causa che come effetto, come chiaramente mostrato nella figura 4, tratta dalla review recentemente pubblicata dal gruppo di Zitzman⁽¹⁵⁾, secondo un meccanismo a circolo vizioso nel quale è difficile riconoscere il primum movens se non, talora, a livello strettamente individuale.

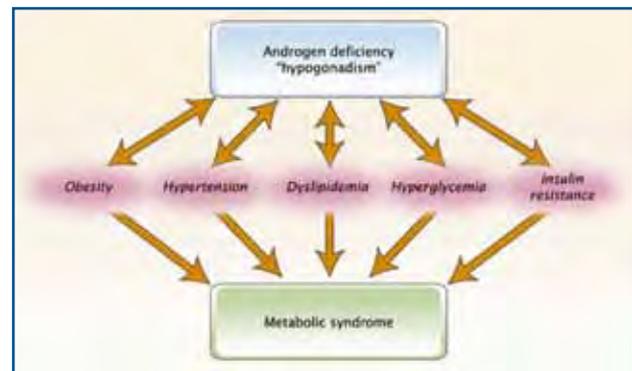


Figura 4. Rapporti intercorrenti fra LOH e patologia cardio-metabolica (modificata da riferimento bibliografico 15).

Infatti, da una delle numerose analisi dei dati relativi alla Third Nutritional Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III) è emerso chiaramente il ruolo dell'ipogonadismo maschile nella genesi del diabete mellito, in misura indipendente dal grado di adiposità⁽¹⁶⁾. D'altra parte i meccanismi attraverso i quali l'obesità riduce la funzionalità testicolare sono molteplici. Il grasso viscerale è particolarmente ricco di aromatasi, l'enzima in grado di convertire il testosterone in

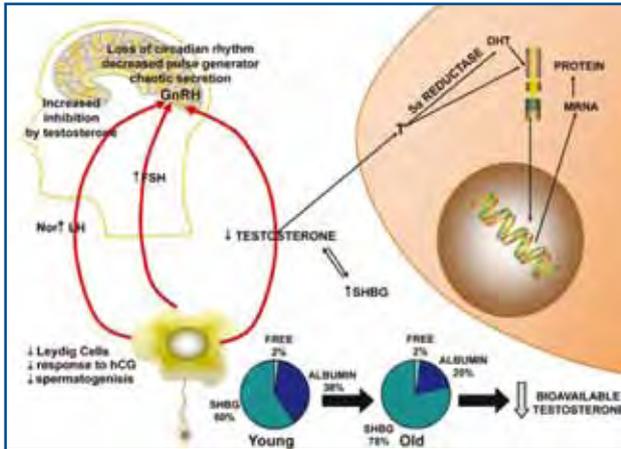


Figura 5. Schema sintetico della patogenesi dell'LOH nell'anziano. DHT, diidrotestosterone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; MRNA, messenger RNA; SHBG, sex hormone-binding globulin (modificata da riferimento bibliografico 20).

estradiolo, che è dotato di un potente effetto inibitorio sull'LH e pertanto riduce cronicamente la stimolo trofico ipofisario sulle cellule di Leydig⁽¹⁷⁾. Alla fine degli anni '90, poi, è stato dimostrato - per la prima volta dal nostro gruppo - che la leptina, quando aumenta a dismisura come in caso di obesità, interferisce con la 17-20-liasi inibendo la trasformazione dei precursori steroidei in testosterone^(18, 19).

L'impatto testicolare del diabete in soggetti obesi di età presenile e senile, del resto, non fa che aggravare il quadro, se si pensa che l'avanzare stesso del tempo condiziona un ipogonadismo relativo, come molto ben rappresentato nella figura 5, tratta da una preziosa review del gruppo di Morley, da sempre interessato al tema dell'LOH⁽²⁰⁾.

Da tale figura emerge chiaro un insieme di fenomeni tipici dell'invecchiamento dell'asse ipotalamo-ipofiso-testicolare che va da un progressivo deterioramento funzionale dei centri deputati alla regolazione gonadica, con ridotta potenzialità secretiva e pulsatilità del gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) e conseguente ridotta secrezione di LH, ad una risposta deficitaria del testicolo, aggravata dalla progressiva riduzione del testosterone bio-disponibile (bioavailable testosterone o Bio-T). Quest'ultimo, infatti, con l'avanzare dell'età risente dell'aumento della quota androgenica legata alla sex hormone binding globulin (SHBG), proteina di trasporto dotata di maggior affinità e forza di attrazione rispetto all'albumina, che aumenta via via nel tempo.

Peraltro, in riferimento al diabete mellito come tale, una patogenesi metabolica dell'ipogonadismo è stata ricondotta a meccanismi multifattoriali sia centrali sia periferici⁽²¹⁾ che fanno definire il quadro come ipogonadismo "misto", ossia in parte primitivo e in parte secondario.

I meccanismi interessati sono i seguenti:

- microangiopatia ipotalamica, con conseguente ri-

- ridotta potenzialità secretiva e pulsatilità del gonadotrophin-releasing hormone (GnRH);
- microangiopatia ipofisaria, con conseguente ridotta secrezione di LH sia spontanea sia in risposta alla scarsa produzione testicolare di testosterone;
- microangiopatia testicolare, con conseguente ridotta secrezione androgenica;
- alterato compenso metabolico con conseguente ridotta utilizzazione delle riserve energetiche attuali e potenziali a livello generalizzato;
- eventuale associazione di iposurrenalismo o di ipotiroidismo mal controllati.

Infine, come schematicamente riportato nella figura 6, tratta da una pubblicazione sul tema⁽²²⁾, è stato dato risalto anche al possibile ruolo patogenetico della kisspeptina, ormone peptidico che in condizioni normali è prodotto dal nucleo arcuato e dal nucleo paraventricolare anteriore dell'ipotalamo e interagisce con il recettore KISS1-R delle cellule ipotalamiche deputate alla produzione di GnRH. In tal modo essa stimola il rilascio

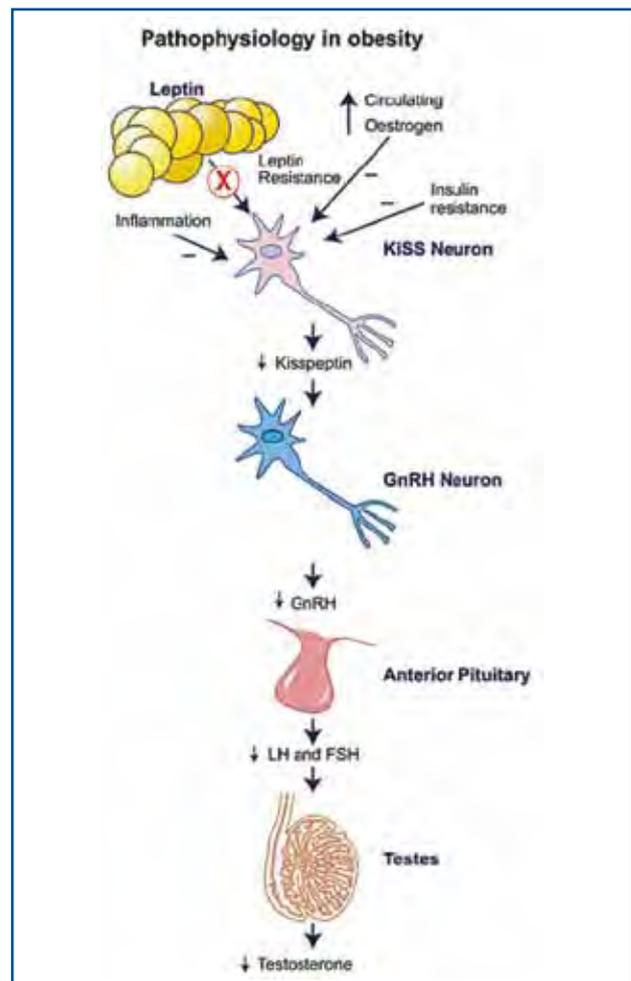


Figura 6. Meccanismi patogenetici dell'ipogonadismo recentemente ipotizzati chiamando in causa l'inibizione della kisspeptina ipotalamica (modificata da riferimento bibliografico 22).

di GnRH, che a sua volta induce la produzione ipofisaria di LH con la conseguente increzione testicolare di testosterone. L'obesità condiziona negativamente il rilascio di kisspeptina sia aumentando i livelli circolanti di estradiolo sia inducendo resistenza periferica alla leptina mentre il diabete mellito sembra fare altrettanto in modelli animali per la presenza sia di iperglicemia (come dimostrato in ratti trattati con streptozotocina) sia dei molti meccanismi infiammatori associati.

Nell'uomo una recente meta-analisi ha dimostrato chiaramente l'associazione del diabete con bassi valori di testosterone⁽²³⁾ e il dato assume particolare rilievo nei giovani con DMT2, che presentano ipogonadismo ipogonadotropo con maggiore frequenza rispetto ai coetanei con DMT1, elemento che induce forti preoccupazioni per la salute riproduttiva delle prossime generazioni⁽²⁴⁾. Tra l'altro quest'ultimo lavoro rappresenta un'ulteriore conferma alla complessità dei meccanismi patogenetici, demarcando di fatto i confini fra l'effetto deleterio sul testicolo dell'iperglicemia e quello dell'adiposità viscerale, fattori patogenetici riconosciuti ma a volte non coincidenti nello stesso individuo. A tal fine consideriamo infatti che esistono prove sperimentali sul rapporto di causa-effetto fra iperglicemia ed ipogonadismo: nel testicolo del ratto reso diabetico con streptozotocina sia in epoca prepuberale sia in età adulta intervengono lesioni morfo-funzionali tali da abbattere la produzione ormonale leydigiana a circa il 20% dei valori riscontrati nel gruppo di controllo⁽²⁵⁾.

Approccio terapeutico

Ovviamente per ogni problema occorre trovare una soluzione. Quest'ultima per l'ipogonadismo maschile risiede nel trattamento sostitutivo secondo modalità raccomandate dalle società scientifiche più accreditate del settore⁽¹⁾. La figura 7 sintetizza le scelte proposte da queste ultime ed inserisce allo stesso tempo nel diagramma di flusso i valori di cFT comunemente considerati utili a discriminare condizioni non chiaramente definibili sulla scorta dei livelli di TT riscontrati.

In pratica, in presenza di sospetto clinico di LOH e di diabete mellito tipo 2 (o altri elementi tipici della sindrome metabolica) è richiesto in primis il dosaggio del TT (possibilmente al mattino a digiuno ed in due occasioni differenti, per evitare che la variabilità intrinseca del dosaggio e delle condizioni cliniche individuali possano indurre il curante ad operare scelte terapeutiche errate). Se i valori sono bassi (inferiori a 8 nmol/L) il diabetologo può ipotizzare una serie di ulteriori indagini specialistiche, fra le quali il dosaggio della prolattina, dell'LH e dell'estradiolo e l'ecografia testicolare per perfezionare la diagnosi in termini di etiopatogenesi, ma nella maggior parte dei casi dovrà procedere al trattamento con testosterone dopo aver escluso eventuali controindicazioni. Se i valori di TT rientrano nella cosiddetta "zona grigia" (fra 8 e 12 nmol/L) e la sintoma-

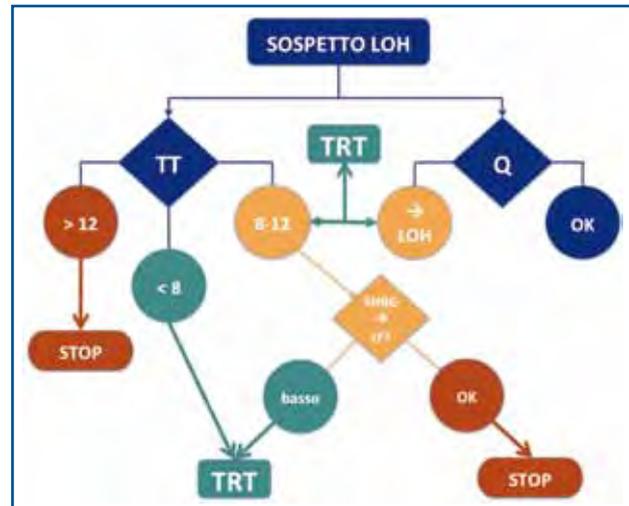


Figura 7. Diagramma di flusso per il trattamento sostitutivo con testosterone nell'LOH in base ai valori del TT (espressi in nmol/L) e ad un questionario sul grado di androgenizzazione ("Q") a scelta fra Androtest e AMS. Se il punteggio di quest'ultimo è normale ("OK"), ci si basa sul TT, se invece esso orienta ad una condizione di LOH ("→ LOH"), sposta la diagnosi dall'incerto al certo per un TT che ricada nella cosiddetta "zona grigia". Nel caso, poi, di TT in "zona grigia" associato a normalità delle risposte al Q, si ricorre al dosaggio della SHBG (e dell'albuminemia) per il calcolo del cFT (o, se si preferisce, del Bio-T) con la formula di Vermeulen. Si considera "basso" un risultato di cFT < 270 pmol/L (o, in alternativa, un Bio-T < 5.3 nmol/L). In blu l'iter decisionale iniziale, in verde tutto quanto conduce alla TRT, in arancione le condizioni dubbie, in rosso quanto non suggerisce una TRT.

tologia indirizza ad un LOH, ci si comporta come in caso di valori bassi. In presenza di un TT normale, invece, non occorre terapia, in quanto non si trarrebbe alcun beneficio da un ulteriore incremento dei livelli circolanti dell'ormone. In caso di valori di TT ricompresi nella "zona grigia" e di sintomi particolarmente indicativi di un LOH, peraltro, è opportuno dosare anche SHBG e albumina per derivarne il Bio-T e il cFT che, se bassi, indicano la necessità di un trattamento sostitutivo da condurre con le stesse modalità riconosciute per i casi di LOH conclamato.

Nella tabella 2 sono riportate alcune formulazioni terapeutiche attualmente disponibili in Italia dopo il venir meno di vari prodotti storici, quali l'Andriol®. Le differenze fra un prodotto e l'altro sono notevoli in termini di via di somministrazione, picco/durata dell'effetto terapeutico, effetti collaterali specifici e prezzo. La scelta da parte del medico, in realtà, è spesso influenzata dalle disponibilità economiche del paziente che, nel momento storico attuale, richiede spesso la rimborsabilità a carico del SSN tipica dei prodotti iniettivi, nonostante questi ultimi, come si legge in tabella, non garantiscano livelli ormonali stabili nel tempo. D'altra parte nell'anziano non sono raccomandabili prodotti di lunga durata d'azione, come il T-undecanoato intramuscoli, mentre la forma in gel,

Tabella 2. Esempi di prodotti commerciali a base di testosterone (ne sono in vendita alcuni qui non riportati per brevità, altri non sono più reperibili, come l'Andriol, finora molto utilizzato).

Preparazione	Esempio in commercio	Via	Vita media	Aspetti positivi	Aspetti negativi
Mesterolone	Proviron 50 mg, (2-3 cp / die)	cp, per os	6-7 h	Non epato-tossico; poco inibito l'LH	Non si trasforma in E ₂ ; scarsa efficacia
T undecanoato	Nebid 1000 mg (1 f / 3 mesi)	Fiale i.m.	alcune settimane	T stabile per 3 mesi	Costo, più adatto al giovane
T enantato	Testoviron o Testo Enant 250 mg (1 f / 2-3 sett)	Fiale i.m.	10-12 gg	poco costoso, comodo, in uso da > 40 anni	Fluttuazioni eccessive dei livelli ormonali
T	Androderm 2.5 o 5 mg / die	Cerotto trans-dermico	24 h	Buona farmaco-cinetica, buona efficacia clinica	Costo, possibili reazioni cutanee
T gel	Tostrex 2%, tubi 20-30 mg / die Testim 50 mg, tubi (50-100 mg /die) Androgel o Testogel 50 mg, (1-2 buste /die)	Trans-dermico	24 h	Livelli fisiologici nelle 24 h	Costo, applicazione quotidiana

Tabella 3. Rischi e benefici della terapia con testosterone nell'uomo (modificata da riferimento bibliografico 26).

BENEFICI	RISCHI
Miglioramento della funzione erettile	Aggravamento dei sintomi ostruttivi dell'IPB
Miglioramento del desiderio sessuale	Sviluppo di cancro prostatico non riconosciuto
Aumento di massa e forza muscolare	Acne e cute grassa
Aumento della densità minerale ossea	Edema degli arti inferiori per ritenzione idrica
Diminuzione del rischio di fratture	Eritrocitosi
Miglioramento della funzione cognitiva	Aggressività
Miglioramento del tono dell'umore	
Miglioramento della sensazione di benessere	
Miglioramento delle prestazioni fisiche	
Miglioramento della qualità di vita	
Aumento dell'aspettativa di vita	

per quanto molto meglio regolabile per dosi e tempi e quindi maggiormente in grado di garantire risultati ottimali, rappresenta spesso un costo che un anziano non può sostenere con regolarità.

Gli effetti collaterali più frequenti della terapia sostitutiva con testosterone, già confrontati dal nostro gruppo con i vantaggi attesi e riportati in tabella 3⁽²⁶⁾, sono stati ribaditi in una recente review⁽²⁷⁾: occorre precisare a tale riguardo che quanto elencato si riferisce ad un ec-

cesso di segnale ormonale, non ad una terapia sostitutiva condotta alle dosi minime necessarie per riportare a norma un quadro deficitario.

In questa lista compare fra gli altri un elemento che potrebbe destare particolare allarme sia nei medici sia nei pazienti: lo scompenso cardiaco. Una recente meta-analisi⁽²⁸⁾, però, ha contribuito definitivamente alla disamina del problema confermando quanto già riportato da altri⁽²⁹⁾: la terapia sostitutiva non comporta di fatto alcun aggravamento del rischio cardiovascolare.

Il cancro della prostata, che merita una disamina particolarmente attenta, viene trattato fra poco.

Prudenza vuole, in ogni caso, che la terapia sostitutiva sia sottoposta a monitoraggio continuo nel tempo tenendo presente che:

- essa determina un aumento della densità minerale ossea, soprattutto a livello lombare, con una riduzione del rischio di fratture ossee. È consigliabile pertanto effettuare una densitometria minerale ossea alla diagnosi e poi ogni due anni. Nel LOH il solo miglioramento della densità minerale ossea è una indicazione a proseguire la terapia sostitutiva, anche in assenza di altri miglioramenti del quadro clinico.
- un possibile effetto collaterale è l'eccessivo aumento dell'ematocrito, fenomeno legato alla stimolazione della eritropoiesi. Questa in genere consente di normalizzare l'anemia presente nell'ipogonadico ma nell'anziano, se le dosi non sono commisurate al fabbisogno, può comportare emocoagulazione e rischio di eventi trombo-embolici. Un valore dell'ematocrito superiore al 51 % impone la sospensione della terapia. Pertanto il controllo dell'emocromo è d'obbligo prima del trattamento, a 3, 6, 12 mesi di trattamento e poi annualmente;
- alle stesse scadenze è consigliabile valutare anche la funzionalità epatica (transaminasi e γGT) e rena-

		Mai	Meno di 1 su 5	Meno di metà	Circa metà	Più di metà	Quasi sempre
1	Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto la sensazione di mancato svuotamento della vescica dopo la minzione?	0	1	2	3	4	5
2	Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto urinare nuovamente a meno di due ore dalla precedente minzione?	0	1	2	3	4	5
3	Nell'ultimo mese, quante volte si è interrotta e quindi ripresa la minzione?	0	1	2	3	4	5
4	Nell'ultimo mese, quante volte ha trovato difficoltà nel ritardare la minzione?	0	1	2	3	4	5
5	Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto un getto urinario debole?	0	1	2	3	4	5
6	Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto comprimere o sforzarsi per iniziare la minzione?	0	1	2	3	4	5
PUNTEGGIO TOTALE: _____							
		Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte
7	Nell'ultimo mese, mediamente quante volte per notte si è alzato per urinare?	0	1	2	3	4	5
PUNTEGGIO TOTALE: _____							
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male
	0	1	2	3	4	5	6
Grading della Sintomatologia I-PSS: 0-7 Lieve, 8-19 Moderata, 20-35 Severa							
QoL Impatto sulla qualità di vita							

Figura 8. International Prostate Symptom Score – QoL (modificata da riferimento bibliografico 26).

le (creatinina), l'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL e trigliceridi) e glucidico (glicemia ed HbA1c), i parametri antropometrici (BMI e circonferenza vita) e la pressione arteriosa, per dimostrare gli effetti positivi e rinforzare la motivazione del paziente a proseguire, ma anche per documentare e correggere in tempo possibili anomalie;

- parallelamente, poi, è opportuno ricorrere ad esplorazione rettale (ER), dosaggio del PSA e somministrazione dell'International Prostate Symptom Score (IPSS) (Figura 8) per la valutazione della ghiandola prostatica e dei sintomi da ostruzione delle basse vie urinarie. In caso di anomalie del reperto relativo alla ER e/o di un valore di PSA superiore a 3 ng/mL (in quanto si è in presenza di persone con ipogonadismo) e/o di un significativo incremento del PSA (> 0.75-1 ng/mL/anno) è indispensabile un'attenta valutazione urologica.

Terapia sostitutiva e cancro della prostata

In realtà il tanto temuto binomio "terapia con testosterone" – "cancro della prostata" è spesso frutto di un sillogismo acritico nato alcuni decenni fa e profondamente radicato nel nostro inconscio, secondo il quale - se il trattamento del tumore prostatico tuttora prevede l'inibizione della produzione endogena di testosterone con soppressione della secrezione ipofisaria di gonadotropine e somministrazione di antiandrogeni e in tem-

pi meno recenti comportava perfino l'orchiectomia - il trattamento con testosterone potrebbe provocare l'insorgenza del cancro della prostata. Recentemente, però, tale teoria è stata posta in discussione e negli ultimi anni è stata definitivamente confutata da analisi mirate che hanno mostrato come il trattamento sostitutivo non accresca affatto il rischio di cancro prostatico⁽³⁰⁾. D'altra parte, in un'ampia serie di pazienti (n=2757) afferenti ad un ambulatorio andrologico, è stato dimostrato che i livelli di PSA – notoriamente correlati al volume

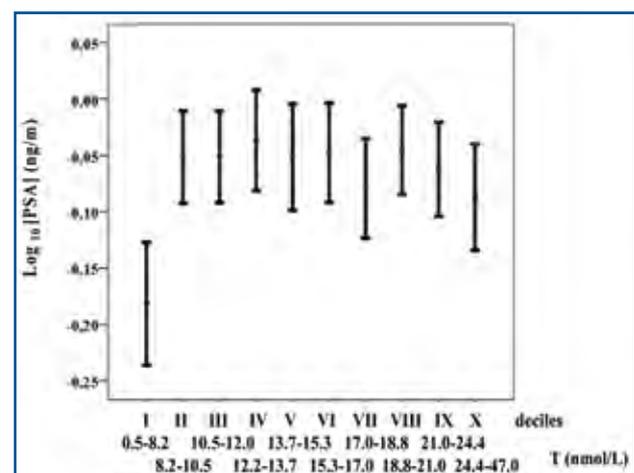


Figura 9. La produzione di PSA è funzione non lineare dei livelli di testosterone (modificata da riferimento bibliografico 31).

prostatico – si innalzano in funzione dell’aumento dei livelli di testosterone solo per i valori basali più bassi, rimanendo poi costanti per tutta l’estensione del range, indipendentemente dalla presenza o meno di patologia prostatica benigna⁽³¹⁾. Tale rilievo in vivo conferma quanto già riscontrato da studi in vitro, che supportano il modello della saturazione del recettore androgenico proposto per la prima volta da Morgentaler⁽³²⁾, secondo il quale, in condizioni fisiologiche, il recettore androgenico è saturato dai livelli circolanti di testosterone. Durante la terapia sostitutiva, quindi, il volume prostatico cresce fino a quando non si raggiungono nuovamente le condizioni di eugonadismo e con esse la saturazione recettoriale.

L’argomento è sicuramente delicato. Infatti sarebbe certamente imprudente iniziare una terapia sostitutiva senza preventiva valutazione del quadro clinico-strutturale della prostata, in quanto il testosterone è comunque sempre in grado di favorire la crescita dell’eventuale cancro non diagnosticato⁽³³⁾. È noto, però, che proprio l’ipogonadismo si associa a neoplasie particolarmente aggressive e va quindi contrastato quanto più precocemente possibile ai fini di una valida prevenzione oncologica, evitando atteggiamenti fatalistici di rinuncia alla terapia in funzione dell’età non più giovane del paziente⁽³⁴⁻³⁶⁾. È interessante in tal senso una review che evidenzia come in molti casi di cancro della prostata sia assolutamente da evitare l’abuso di antiandrogeni, che pure restano una pietra miliare della terapia palliativa per una piccola parte di tumori particolarmente aggressiva⁽³⁷⁾. D’altro canto, recentemente è stato condotto uno studio di confronto fra 35 soggetti sani di 50-80 anni e altrettanti coetanei con cancro della prostata, prendendo in considerazione grado di aggressività del cancro prostatico, “food frequency questionnaire”, intervista nutrizionale, dati antropometrici e livelli circolanti di leptina. Da tale indagine non è emersa alcuna differenza nel consumo di nutrienti mentre è stato documentato un livello più elevato di massa grassa e di leptina nei casi di cancro più aggressivo⁽³⁸⁾. Il dato conferma indirettamente la relazione fra ipogonadismo ed aggressività del cancro prostatico se si pensa che, come riportato nel paragrafo sull’etiopatogenesi, elevati livelli di leptina riducono le concentrazioni circolanti di testosterone⁽¹⁸⁾.

Indicazioni metaboliche per la terapia sostitutiva con testosterone

Fino agli anni ‘90 giocava a sfavore della terapia sostitutiva con testosterone la constatazione che il sesso femminile sviluppa dislipidemia e insulinoresistenza in presenza di elevati livelli androgenici⁽³⁹⁾, che gli steroidi assunti dagli sportivi di sesso maschile a scopo anabolizzante possono provocare la riduzione dei livelli di HDL-colesterolo⁽⁴⁰⁾ e che la prevalenza di dislipidemia è

maggior negli uomini rispetto alle donne, specie in età matura⁽⁴¹⁾. In questa luce veniva ignorata perfino l’eventualità che la carenza di testosterone costituisse un rischio da evitare ai fini della comparsa di diabete nell’uomo⁽⁴²⁾.

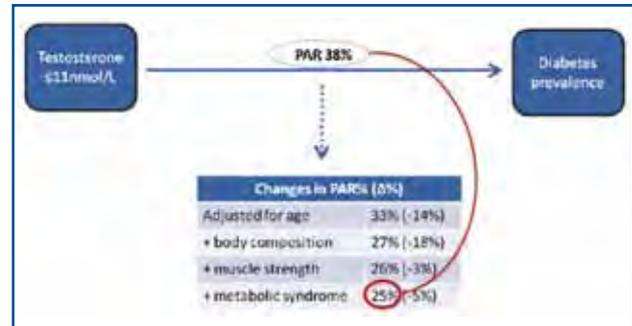


Figura 10. Bassi livelli di testosterone aumentano il rischio di sviluppare diabete nell’uomo anche dopo correzione di altri importanti fattori predisponenti come età, adiposità, sarcopenia e sindrome metabolica (modificata da riferimento bibliografico 42).

Invece, dalle prime segnalazioni degli anni 2000 in poi⁽⁴³⁾, è risultato evidente che nell’uomo ipogonadico la terapia sostitutiva con testosterone risulta molto utile nel ripristino di un buon controllo metabolico, tanto che i risultati del TIMES2 - un recente studio prospettico multicentrico, randomizzato controllato in doppio cieco - seppure per alcuni aspetti criticabili, hanno dimostrato l’efficacia del testosterone sul metabolismo del glucosio⁽⁴⁴⁾. Una metanalisi italiana ha definitivamente eliminato ogni dubbio in merito agli effetti metabolici positivi del trattamento sostitutivo nell’uomo con diabete mellito⁽⁴⁵⁾.

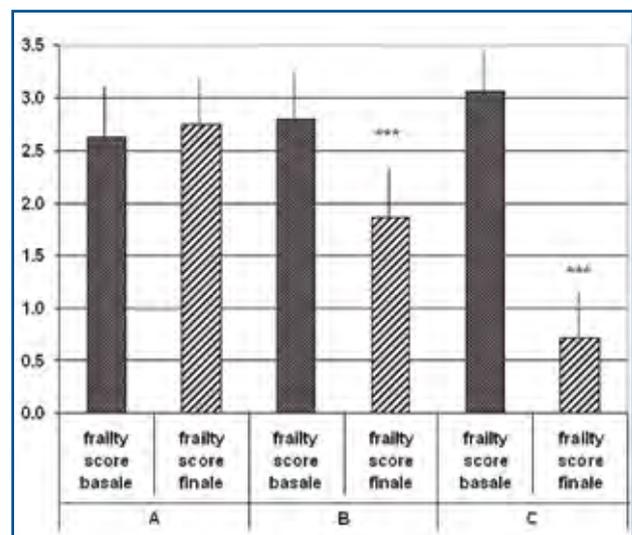


Figura 11. Andamento semestrale del punteggio di fragilità nei soggetti anziani ipogonadici non trattati [A] o trattati con testosterone a dosi base [B] o tipiche dell’adulto [C] (modificata da riferimento bibliografico 46). *** $p < 0.001$ vs basale.

Il nostro gruppo, inoltre, ha contribuito ulteriormente all'ampliamento dell'orizzonte terapeutico del testosterone, dimostrando come nell'anziano francamente ipogonadico con ridotta tolleranza glicidica la terapia sostitutiva – anche quando condotta a dosi inferiori a quelle classicamente utilizzate nell'adulto - è in grado di migliorare sia i parametri metabolici sia gli indici di fragilità, un elemento notoriamente molto deleterio sotto il profilo della prognosi *quoad valetudinem* e, alla lunga, *quoad vitam*⁽⁴⁶⁾.

Conclusioni

Da quanto finora esposto possiamo ritenerci sufficientemente rassicurati sulla utilità e sicurezza della terapia sostitutiva con testosterone negli uomini adulti e anziani con diabete affetti da ipogonadismo. Non per questo, però, dobbiamo abdicare alla nostra capacità di giudizio clinico individuale e all'elemento caratterizzante e unificante della diabetologia italiana: il lavoro in team. Finora, ove possibile, abbiamo inserito nel team le figure di infermiere, dietista, psicologo, laureato in attività fisica adattata, podologo e medico di medicina generale. Sarà ora utile trovare il modo di interagire non solo con l'oculista e il neurologo - specialisti storicamente al nostro fianco nella prevenzione e nel follow-up delle complicanze croniche del diabete mellito - ma anche con l'urologo, che dovremo rendere partecipe di un percorso diagnostico-terapeutico mirato su soggetti selezionati di difficile trattamento evitando, al tempo stesso, di ritardare colpevolmente un primo sereno approccio al trattamento specifico di tanti pazienti anziani di sesso maschile afferenti al nostro ambulatorio.

Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato condotto grazie al supporto dell'Agencia Spaziale Italiana, attraverso il contratto di ricerca stipulato con l'INRCA, codice I/010/11/0 e titolo breve "Metabolic effects".

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 30: 1-9, 2009.
2. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 3666-72, 1999.
3. <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
4. Bonnet F, Cephise FL, Gautier A et al. Role of sex steroids, intra-hepatic fat and liver enzymes in the association between SHBG and metabolic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov 1. doi: 10.1111/cen.12089. [Epub ahead of print].
5. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human

- hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest.* 117: 3979-87, 2007.
6. Bartha JL, Comino-Delgado R, Romero-Carmona R, Gomez-Jaen MC. Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 79: 839-45, 2000.
7. Valenti G, Gontero P, Saccò M et al. Harmonized Italian version of the Aging Males' Symptoms scale. *Aging Male.* 8: 180-3, 2005.
8. Corona G, Mannucci E, Petrone L et al. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction *J Sex Med.* 3: 706-15, 2006.
9. Zengerling F, Schrader AJ, Cronauer MV et al. The "Aging Males' Symptoms" Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male.* 15: 253-7, 2012.
10. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L et al. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 14: 251-9, 2012.
11. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 724-31, 2001.
12. Anand-Ivell R, Wohlgenuth J, Haren MT et al. Peripheral INSL3 concentrations decline with age in a large population of Australian men. *Int J Androl.* 29: 618-26, 2006.
13. Ermetici F, Donadio F, Iorio L et al. Peripheral insulin-like factor 3 concentrations are reduced in men with type 2 diabetes mellitus: effect of glycemic control and visceral adiposity on Leydig cell function. *Eur J Endocrinol.* 161: 853-9, 2009.
14. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg.* 22: 1835-42, 2012.
15. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 124: 578-87, 2011.
16. Selvin E, Feinleib M, Zhang L et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care.* 30: 234-8, 2007.
17. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt--a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses.* 52: 49-51, 1999.
18. Isidori AM, Caprio M, Strollo F et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 3673-80, 1999.
19. Caprio M, Isidori AM, Carta AR et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology.* 140: 4939-47, 1999.
20. Haren MT, Kim MJ, Tariq SH et al. Andropause: a quality-of-life issue in older males. *Med Clin North Am.* 90: 1005-23, 2006.
21. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 33: 1186-92, 2010.
22. George JT, Millar RP, Anderson RA. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology.* 91: 302-7, 2010.
23. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 34: 528-40, 2011.
24. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S et al. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care.* 31: 2013-7, 2008.
25. Ricci G, Catizone A, Esposito R et al. Diabetic rat testes: morphological and functional alterations. *Andrologia.* 41: 361-8, 2009.

26. Monti S, Strollo F, Falasca P. Ipogonadismo maschile a esordio tardivo. http://www.associazionemediciendocrinologi.it/pdf/ameflash_pdf_602290454, 2006.
27. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25: 251-70, 2011.
28. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L et al. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25: 337-53, 2011.
29. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 82: 29-39, 2007.
30. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2560-75, 2010.
31. Corona G, Boddi V, Lotti F et al. The relationship of testosterone to prostate-specific antigen in men with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 7: 284-92, 2010.
32. Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS et al. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol.* 56: 48-56, 2009.
33. Shi Y, Han JJ, Tennakoon JB, Mehta FF et al. Androgens Promote Prostate Cancer Cell Growth through Induction of Autophagy. *Mol Endocrinol.* 2012 Dec 18. [Epub ahead of print].
34. Raynaud JP. Prostate cancer risk in testosterone-treated men. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 102: 261-6, 2006.
35. Rhoden EL, Averbek MA. Testosterone therapy and prostate carcinoma. *Curr Urol Rep.* 10:453-9, 2009.
36. Morgentaler A. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int.* 2012 May 15. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11243.x.
37. Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J Endocrinol Invest.* 34: 232-43, 2011.
38. López Fontana CM, Maselli ME, Pérez Elizalde RF et al. Leptin increases prostate cancer aggressiveness. *J Physiol Biochem.* 67: 531-8, 2011.
39. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44: 277-84, 1996.
40. Castro Cabezas M, van Loon D, de Hiep HJ, Meuwissen OJ. A patient with an unexplained low level of high density lipoprotein cholesterol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 141: 200-2, 1997.
41. Sun SS, Sabo R, Arslanian S et al. Age variation and sexual dimorphism in the sixteen diagnostic clusters of risk factors for the metabolic syndrome. *Z Gesundh Wiss.* 20: 487-497, 2012.
42. Atlantis E, Lange K, Martin S et al. Testosterone and modifiable risk factors associated with diabetes in men. *Maturnitas.* 68: 279-85, 2011.
43. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 154: 899-906, 2006.
44. Jones TH, Arver S, Behre HM et al; TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 34: 828-37, 2011.
45. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 34: 528-40, 2011.
46. Strollo F, Strollo G, Morè M et al. Low-intermediate dose testosterone replacement treatment by different pharmaceutical preparations improves frailty score in elderly hypogonadal hyperglycaemic patients, *Andrologia*, submitted, 2013.



Disfunzione erettile: il punto attuale



K. Esposito¹, G. Bellastella², M.I. Maiorino²

katherine.esposito@unina2.it

¹ Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università di Napoli

² Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: Disfunzione erettile, Disfunzione endoteliale, Stile di vita, Rischio cardiovascolare

Key words: Erectile Dysfunction, Endothelial Dysfunction, Lifestyle, Cardiovascular Risk

Il Giornale di AMD, 2013;16:21-24

Riassunto

Dal 1972, la letteratura internazionale ha prestato ai disturbi della sfera sessuale maschile, ed in particolare alla disfunzione erettile (DE), un'attenzione sempre maggiore. Oggi si può affermare che la DE sia riconducibile più frequentemente a cause organiche: in particolare, l'etiologia vascolare viene considerata come la causa più comune di deficit erettile. L'anello di congiunzione tra DE e danno vascolare sistemico potrebbe essere rappresentato dalla disfunzione dell'endotelio, interessato dall'azione flogistica di numerose citochine infiammatorie, e dalla conseguente ridotta disponibilità biologica di ossido nitrico (NO) di derivazione endoteliale, principale mediatore di vasodilatazione a livello penieno. Le malattie cardiovascolari risultano essere strettamente correlate alla DE, con la quale condividono numerosi fattori di rischio. Pertanto, il deficit erettile può essere considerato un marker precoce di malattia cardiovascolare, rappresentando un'occasione per lo screening dei fattori di rischio e, se necessario, per modifiche dello stile di vita basate su un regime dietetico salutare e lo svolgimento regolare di attività fisica. In particolare la riduzione del peso corporeo, la scelta di modelli alimentari salutari e l'incremento dell'attività fisica, possono costituire una utile strategia per la diminuzione del rischio di disfunzione erettile e di aterosclerosi sistemica.

Summary

since 1972, there has been a worldwide increasing interest in sexual disorders in men, specifically on erectile dysfunction (ED). Up to now, we know that ED is caused more frequently by a vascular damage. The link between ED and systemic vascular injury may be represented by endothelial dysfunction, produced by the influence of inflammatory cytokines with a reduction of nitric oxide (NO), the main endothelial-derived vasodilator agent. Cardiovascular diseases are often associated with ED, sharing with it many risk factors. Therefore, ED may be considered an early marker of cardiovascular diseases, providing an important warning for the screening of risk factor and for lifestyle changes based on a healthy diet and physical activity, if necessary. The possibility to improve the erectile function through weight loss and physical exercise suggests that a healthy lifestyle represents an essential strategy for the prevention and the fight against many vascular chronic diseases, including the erectile dysfunction.

Dal 1972, epoca in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato per la prima volta che "la salute sessuale è parte integrante della salute dell'individuo", è stata enorme l'attenzione che la letteratura internazionale ha prestato ai disturbi della sfera sessuale maschile, ed in particolare alla disfunzione erettile (DE). La NIH Consensus Conference del 1993 ha definito la DE come "la persistente incapacità, per almeno tre mesi, a ottenere e/o mantenere un'erezione in grado di realizzare un rapporto sessuale soddisfacente"⁽¹⁾. Soltanto nel 1997, è stata avanzata l'ipotesi secondo cui la regolazione del fenomeno erezione fosse basata sulla cooperazione di diversi sistemi dell'organismo. In particolare, l'erezione è stata definita come un evento neuro-endocrino-vascolare che risulta dall'interazione del sistema nervoso centrale con le fibroculture muscolari lisce presenti in periferia, a livello dei corpi cavernosi, in presenza di normali livelli di testosterone⁽²⁾. Stimoli uditivi, visivi, tattili e olfattivi, ma anche fantasie o ricordi piacevoli vengono elaborati a livello dell'ipotalamo ed in varie regioni dell'encefalo, generando segnali che discendono attraverso il midollo spinale, raggiungono il nervo pudendo e confluiscono nell'area genitale. È ormai accertato che il rilasciamento delle cellule muscolari lisce, che permette ai corpi cavernosi di riempirsi di sangue e, conseguentemente, il verificarsi dell'erezione, è sostenuto dall'azione di neurotrasmettitori rilasciati dal sistema non-adrenergico-non-colinergico (NANC) e dall'endotelio. Mentre il sistema nervoso simpatico esercita un'azione di contrazione sulla muscolatura liscia, i mediatori NANC hanno un effetto di rilasciamento e il sistema parasimpatico un ruolo regolatorio⁽³⁾. L'ossido nitrico (NO) rappresenta il principale mediatore fisiologico dell'erezione derivato dall'endotelio. Viene prodotto dalle cellule endoteliali e dalle terminazioni nervose del sistema NANC a partire dall'arginina, grazie all'azione dell'enzima NO sintetasi⁽⁴⁾. È molto difficile stabilire la reale incidenza della DE perchè spesso è sottostimata. I risultati del Massachusetts

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Male Aging Study (MMAS)⁽⁵⁾ hanno evidenziato che la prevalenza di DE complessivamente nella popolazione generale americana di età compresa tra i 40 e i 70 anni è del 52%. In Italia uno studio epidemiologico su oltre 2000 soggetti ha evidenziato una prevalenza del 13% con un aumento progressivo con l'avanzare dell'età fino a raggiungere il 50% dopo i 70 anni⁽⁶⁾. Mentre in passato si è ritenuto che il 95% dei casi di DE avessero un'origine psicogena/relazionale, oggi si può affermare che la DE sia riconducibile più frequentemente a cause organiche: in particolare, l'etiologia vascolare viene considerata come la causa più comune di deficit erettile⁽⁷⁾. L'anello di congiunzione tra DE e danno vascolare sistemico potrebbe essere rappresentato dalla disfunzione dell'endotelio, interessato dall'azione flogistica di numerose citochine infiammatorie, e nella conseguente ridotta disponibilità biologica di NO di derivazione endoteliale⁽⁸⁾. In questo quadro di sofferenza globale, l'endotelio è indotto a modificare il suo assetto antigenico in senso pro-trombotico e pro-aterogeno, esprimendo molecole di adesione leucocitaria, promuovendo l'azione di mediatori di vasocostrizione, prima fra tutte l'endotelina 1 (ET-1), facilitando l'aggregazione piastrinica. Il comune denominatore fra aterosclerosi e DE, costituito dal danno endoteliale, assimila, dunque, il letto vascolare penieno a quello coronario e la disfunzione erettile alla cardiopatia ischemica, entrambe manifestazioni del mancato incremento del flusso ematico locale in condizioni di stress e di aumento della richiesta, rendendo proponibile la valutazione dell'eventuale presenza del disturbo erettile quale sintomo sentinella di malattia coronaria silente in pazienti diabetici. A sostegno di ciò è il dato secondo cui i principali determinanti etiologici della DE di natura vascolare coincidano con i fattori di rischio dell'aterosclerosi (ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, abitudine al fumo, obesità viscerale)⁽⁹⁻¹²⁾. Se, dunque, la DE e le malattie cardiovascolari condividono molti fattori di rischio, il deficit erettile può essere considerato un marker precoce di malattia cardiovascolare⁽¹³⁾? La DE è sicuramente una delle espressioni della malattia aterosclerotica in fase iniziale, dal momento che l'ostruzione delle arteriole peniene, che presentano un calibro di 1-2 mm, si rende manifesta clinicamente circa 2-3 anni prima dell'ostruzione delle coronarie, che invece mostrano un diametro lievemente superiore (3-4 mm)⁽¹⁴⁾. Pertanto l'esordio della DE deve rappresentare un'occasione per lo screening dei fattori di rischio e le modifiche dello stile di vita. Per quanto concerne il primo punto, ovvero lo screening dei possibili fattori di rischio cardiovascolare, la recentissima Consensus di Princeton⁽¹⁵⁾ dell'agosto 2012 (The Princeton III Consensus) ha ribadito che il deficit erettile si manifesta spesso quando è già presente una malattia cardiovascolare silente, proponendosi come il momento di verifica della presenza di tutti i potenziali fattori di rischio cardiovascolare. La Consensus raccomanda, inoltre, di calcolare il Framingham Risk Score (FRS), un prezioso strumento per una iniziale valutazio-

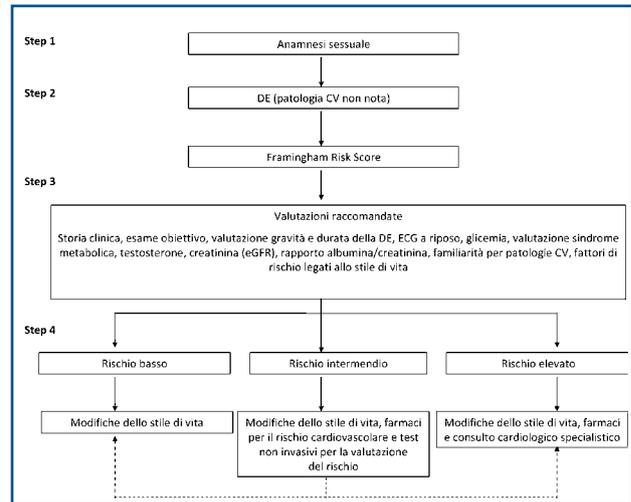


Figura 1. Panel's recommendations per la valutazione e gestione del RCV nel soggetto con DE e patologia cardiovascolare non nota - The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease.

ne del rischio cardiovascolare a 10 anni in tutti i soggetti con DE e patologia cardiovascolare non documentata. Il calcolo dell'FRS implica la conoscenza di parametri quali età, sesso, colesterolo totale, HDL-colesterolo, abitudine al fumo, pressione arteriosa, uso di farmaci antipertensivi. Successivamente al calcolo del FRS, gli Autori ritengono opportuno un approfondimento clinico-laboratorio, come rappresentato in figura 1, che tenga conto della determinazione di alcuni importanti elementi clinici come la creatinina sierica, la valutazione del filtrato glomerulare, il rapporto albumina/creatinina urinaria ed il testosterone plasmatico. In base a questa serie di valutazioni, ciascun paziente potrebbe essere ricollocato in una categoria di rischio cardiovascolare più elevato.

Il trattamento della DE è sia etiologico che sintomatico. Gli inibitori delle fosfodiesterasi tipo 5 sono i farmaci più utilizzati per il trattamento della DE; sono disponibili numerose e valide opzioni terapeutiche ma il loro successo non può prescindere dall'eliminazione dei fattori di rischio e dalla correzione delle errate abitudini di vita.

La disfunzione erettile e quella endoteliale potrebbero condividere alcuni pathway molecolari, attraverso un difetto nell'attività dell'ossido nitrico, che potrebbe essere inibita da invecchiamento, malattie organiche e meccanismi legati allo stile di vita. Modifiche salutari dello stile di vita, in particolare l'adesione ad un regime alimentare salutare tipo quello Mediterraneo, la riduzione del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, potrebbero in teoria costituire un'utile strategia per ridurre tanto la disfunzione erettile quanto la disfunzione endoteliale. Esposito e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato controllato coinvolgendo 110 uomini obesi con DE⁽¹⁶⁾. Per gli uomini assegnati al gruppo d'intervento era previsto un programma intensivo

per la perdita del peso, comprensivo di una consulenza dietologica personalizzata. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo d'intervento erano andati incontro ad una significativa perdita di peso ed aumentato il loro livello di attività fisica, con notevoli miglioramenti dell'indice della funzione endoteliale e un aumento del punteggio medio totalizzato all'International Index of Erectile Function (IIEF) rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Questo studio fornisce prove a favore dell'ipotesi che i cambiamenti dello stile di vita possono parzialmente migliorare la funzione erettile negli uomini obesi. Il ruolo specifico della dieta rispetto a quello dell'attività fisica è stato studiato in un lavoro nel quale sono stati valutati gli effetti di una dieta di tipo Mediterraneo sulla funzione erettile in soggetti con sindrome metabolica⁽¹⁷⁾. La composizione del regime alimentare raccomandato era: carboidrati dal 50 al 60%, proteine dal 15 al 20%, consumo totale di grassi <30%, grassi saturi <10%, e meno di 300 mg di colesterolo al giorno. Inoltre, ai soggetti del gruppo d'intervento veniva raccomandato di consumare ogni giorno almeno 250-300 g di frutta, 125-150 g di verdura, e 25-50 g di noci, 400 g di cereali integrali (legumi, riso, mais e frumento) e di aumentare il consumo di olio d'oliva. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo dieta mediterranea consumavano una maggiore percentuale di calorie da grassi monoinsaturi e polinsaturi, una maggiore quantità di acidi grassi omega-3 e una quantità inferiore di grassi saturi rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Il consumo giornaliero di frutta, ortaggi, noci e cereali integrali, nonché il consumo di olio d'oliva erano significativamente maggiori nel gruppo di intervento. Inoltre, a 2 anni dall'inizio dello studio il numero di soggetti che avevano recuperato una soddisfacente funzione erettile era significativamente superiore nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo. Nel gruppo d'intervento, infine, i cambiamenti nello score IIEF erano associati ad una maggiore assunzione di frutta, verdura, frutta secca, legumi e al rapporto tra i lipidi polinsaturi e saturi.

In un ulteriore studio randomizzato controllato, Esposito et al. hanno valutato gli effetti di modifiche dello stile di vita sulla funzione erettile in 209 soggetti con DE⁽¹⁸⁾. I 104 soggetti del gruppo di intervento venivano istruiti su come perdere peso, migliorare la qualità della dieta ed implementare il livello di attività fisica, mentre ai soggetti del gruppo di controllo venivano somministrate informazioni generali su scelte alimentari salutari e sull'aumento del tempo dedicato all'attività fisica. A 2 anni dall'inizio dello studio la funzione erettile era migliorata significativamente nel gruppo di intervento dove 58 soggetti recuperavano una funzione erettile soddisfacente rispetto ai 40 del gruppo di controllo. I vantaggiosi effetti di modifiche dello stile di vita sulla DE sono stati confermati, da una recentissima meta-analisi includente studi randomizzati controllati, caratterizzati da un follow up di almeno 6 settimane⁽¹⁹⁾. Fra i 597 individui afferenti ai 4 trials clinici selezionati

si osservava un significativo miglioramento della funzione erettile espressa da un cambiamento del punteggio IIEF-5.

Dunque, la possibilità di migliorare significativamente la funzione erettile con la perdita di peso e l'esercizio fisico suggerisce che un corretto stile di vita rappresenta un presidio indispensabile per prevenire e combattere la DE.

In una interessante review del 2011⁽²⁰⁾, Meldrum et al. paragonano il link erezione-salute cardiovascolare ad un canarino in una miniera di carbone; sacrificandosi, in caso di fuga di gas, proteggeva la salute dei minatori. La comparsa della DE deve, dunque, rappresentare un campanello d'allarme per la messa in atto di interventi volti a migliorare lo stile di vita ed evitare il manifestarsi di complicanze cardiovascolari⁽²¹⁾. La promozione di stili di vita salutari, tra cui il modello alimentare di tipo mediterraneo e l'esercizio fisico, per la prevenzione primaria tra gli individui di tutte le età, potrebbe rendersi responsabile di grandi benefici dal punto di vista del rischio cardiovascolare e ridurre il peso delle malattie croniche, compreso l'onere della disfunzione sessuale.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270: 83-90, 1993.
2. Wood AJJ, Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 342: 1802-1813, 2000.
3. Vignozzi L, Morelli A, Filippi S, Mancina R. Fisiologia dell'erezione. *Sessuologia medica. Trattato di psicosessuologia e medicina della sessualità*, Elsevier-Masson 2007.
4. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther.* May;106(2):233-66, 2005.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* Jan;151(1):54-61, 1994.
6. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care.* Nov;21(11):1973-7, 1998.
7. Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R, Forti G, Maggi M. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur Urol.* Aug;46(2):222-8, 2004.
8. M.Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation.* Nov 4;96(9):3042-7, 1997.
9. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* Feb 10;281(6):537-44, 1999.
10. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycaemic control. *J Urol.* Mar;163(3):788-91, 2000.
11. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol.* Nov 15;140(10):930-7, 1994.

12. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. Jan;29(1 Pt 1):8-14, 1997.
13. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, Mann JF, Diaz R, Dagenais GR, Jennings GL, Liu L, Jansky P, Yusuf S; ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. Mar 30;121(12):1439-46, 2010.
14. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Disfunzione erettile: patogenesi. Guida allo studio dell'andrologia. Società Editrice Universo, 2012.
15. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, Carson CC, Cunningham GR, Ganz P, Goldstein I, Guay AT, Hackett G, Kloner RA, Kostis J, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel AD, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu FC. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. Aug;87(8):766-78, 2012.
16. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jun 23;291(24):2978-84, 2004.
17. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'armiento M, Giugliano D. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res*. Jul-Aug;18(4):405-10, 2006 .
18. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, Giugliano D. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med*. Jan;6(1):243-50, 2009.
19. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. Nov 14;171(20):1797-803, 2011.
20. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Meldrum DA, Esposito K, Ignarro LJ. The link between erectile and cardiovascular health: the canary in the coal mine. *Am J Cardiol*. Aug 15;108(4):599-606, 2011.
21. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Esposito K, Giugliano D, Ignarro LJ. Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health. *Int J Impot Res*. Mar-Apr;24(2):61-8, 2012.



Lo studio SUBITO-DE: descrizione del campione



G. Corona^(1,2) a nome del gruppo di studio SUBITO-DE
jocorona@libero.it

¹ Unità di Endocrinologia Ospedale Maggiore-Bellaria, Bologna,

² Unità di Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze, Firenze;

Parole chiave: Disfunzione erettile, Ipogonadismo, Depressione, Diabete tipo 2, Studio SUBITO-DE
Key words: Erectile Dysfunction, Hypogonadism, Depression, Type 2 Diabetes, SUBITO-DE Study

Il Giornale di AMD, 2013;16:25-31

Riassunto

Il diabete mellito (DM) rappresenta uno dei maggiori determinanti organici della disfunzione erettile (DE). Allo stato attuale, tuttavia, non sono disponibili dati sulla prevalenza di DE alla diagnosi di DM di tipo 2. Lo scopo del presente studio è quello di valutare, in un campione di soggetti con DM di tipo 2 di nuova diagnosi (inferiore a 24 mesi), afferenti a centri di diabetologia della Associazione Medici Dietologi (AMD), la prevalenza di DE e dei determinanti ad essa associati. Lo studio prevede due fasi: una trasversale e una longitudinale di rivalutazione dei dati raccolti durante la prima fase. Sono stati intervistati 1503 soggetti (età media 58.7 ± 8.9 anni) coinvolgendo 27 centri distribuiti in tutto il territorio nazionale. Tra questi ultimi 666 (43.3%) ha riferito una DE e 499 (età media 58.8 ± 8.8 anni) ha acconsentito di partecipare allo studio (tasso finale di arruolamento del 33.3%). Patologie concomitanti quali ipertensione arteriosa, dislipidemia e cardiopatia ischemica sono stata riportate nel 55.3%, 39.5% e 7.8% dei casi, rispettivamente. La presenza di complicanze croniche quali neuropatia, nefropatia e retinopatia erano presenti all'arruolamento in circa 1/3 dei casi (8.9, 12.6 e 7.6% rispettivamente). Complessivamente circa il 20% dei soggetti riportava un uso pregresso di farmaci per la DE ma in oltre 50% dei casi veniva riferita una sospensione della terapia per inefficacia o costi elevati. La prevalenza di ipogonadismo è risultata del 46.9% quando si consideravano valori di testosterone al di sotto di 3.5 ng/ml. Infine, circa il 20% dei pazienti riportava sintomi suggestivi per presenza di una depressione clinicamente evidente. In conclusione il presente studio documenta come pazienti con DM tipo 2 presentavano un'alta prevalenza di DE, ipogonadismo e sintomi depressivi. L'analisi ulteriore dei dati permetterà di capire le relazioni specifiche e i principali determinanti oltre che il loro impatto longitudinale

Summary

Diabetes mellitus (DM) is one of the more important organic determinant of erectile dysfunction (ED). However, so far, no data on the prevalence of ED in subjects with newly diagnosed type 2 DM (T2DM) are available. The aim of the present study is to assess the prevalence of ED and its associated determinants, in a sample of subjects with newly diagnosed T2DM (less than 24 months), related to the Associazione Medici Diabetologi (AMD). The study consists of two phases: a cross-sectional analysis and a longitudinal reassessment of the data collected during the first

phase. During the first phase were interviewed 1503 subjects (mean age 58.7 ± 8.9 years) from 27 centres. Among the patients evaluated, 666 (43.3%) reported ED, and 499 (mean age 58.8 ± 8.8 years) agreed to participate in the study (final enrolment rate 33.3%). Associated morbidities such as hypertension, dyslipidemia, and coronary heart diseases were reported in 55.3%, 39.5% and 7.8% of cases, respectively. The presence of chronic complications such as neuropathy, nephropathy and retinopathy were present, at enrolment, in about 1/3 of the cases (8.9, 12.6 and 7.6%, respectively). Overall, about 20% of the subjects reported a previous use of drugs for ED but in more than 50% of cases it was reported a cessation of therapy for ineffectiveness or high costs. The prevalence of hypogonadism was of 46.9% when total testosterone cut off of 3.5 ng/ml was considered. Finally, approximately 20% of patients reported symptoms suggestive for depression. In conclusion, the present study documents that patients with newly diagnosed T2DM represent a population with enriched of ED, hypogonadism and depressive symptoms. The further analysis of the data will allow to understand the specific determinants of such conditions and their longitudinal significance.

Introduzione

La disfunzione erettile (DE) è una condizione multifattoriale derivante dalla complessa integrazione di fattori psicologici, relazionali ed organici⁽¹⁻⁵⁾. Tra questi ultimi, il diabete mellito (DM) rappresenta uno dei maggiori determinanti. In particolare, la prevalenza di DE in pazienti con DM varia tra il 27% e il 75%⁽⁶⁻⁸⁾ ed è strettamente correlata con la durata di malattia, il compenso glicometabolico, il grado di obesità e la presenza di complicanze micro e macrovascolari^(6,7-10). Inoltre, nel paziente diabetico l'insorgenza di DE si verifica più precocemente (10 a 15 anni prima) rispetto a quanto osservato nel paziente non diabetico⁽¹¹⁻¹⁷⁾ e si associa ad una peggiore qualità di vita e sintomi depressivi⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. La prevalenza di DE sembra essere maggiore in pazienti con DM tipo 2 probabilmente in relazione alla nota associazione con fattori di rischio cardiovascolari (CV)⁽⁶⁻⁸⁾. In linea a con tali dati, un vasto studio condotto in Italia da Fedele e coll.⁽⁹⁻¹⁰⁾ su 9.868 soggetti diabetici, di età compresa tra 20 e 69 anni, ha

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

mostrato una prevalenza di DE del 26% nei soggetti con diabete di tipo 1 e del 37% in quelli di tipo 2, sebbene tali differenze si riducessero sensibilmente tenendo conto del fattore età. Un sottogruppo di 1,010 soggetti, senza DE all'arruolamento, appartenenti alla stessa popolazione è stato, inoltre, seguito in modo prospettico per una media di circa 2.8 anni⁽²⁰⁾. L'incidenza di DE è stata di 68 casi per 1000 soggetti anno (95% CI 59-77) con un tasso maggiore in pazienti con DM tipo 2 vs. tipo 1. Risultati simili sono stati riportati dal Massachusetts Male Aging Study (51 casi/ 1000 soggetti anno)⁽²¹⁾.

Negli ultimi anni, grande attenzione è stata posta alla relazione tra DE e rischio cardiovascolare. Gazzaruso e coll.⁽²²⁾ hanno riportato, per primi, come la DE possa essere considerata tra i fattori predittivi più efficienti di malattia coronarica silente nella popolazione diabetica⁽²²⁻²³⁾. Risultati simili sono stati confermati da altri autori⁽²⁴⁻²⁶⁾.

L'ipogonadismo rappresenta un altro fattore strettamente correlato al DM tipo 2^(6,27). In un paziente diabetico la presenza di bassi livelli di testosterone può ulteriormente complicare il disturbo sessuale e la qualità di vita in merito alla nota associazione tra ipogonadismo e ridotto desiderio sessuale, disturbi eiaculatori e sintomi depressivi⁽⁶⁾. Inoltre, recenti dati sembrano dimostrare come i bassi livelli di testosterone, possono rappresentare un ulteriore fattore di rischio CV nel maschio con e senza diabete mellito⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Alla luce di tali dati si evince come una diagnosi precoce della DE e un'identificazione dei fattori di rischio ad essa correlati, specie nel paziente con DM tipo 2 possano fornire informazioni importanti nella stratificazione del rischio CV e quindi nella programmazione della prevenzione. Allo stato attuale non sono disponibili dati sulla prevalenza di DE alla diagnosi di DM di tipo 2 e questa carenza appare ancor più grave se si considera che, invece, per altre complicanze del diabete quale la retinopatia è dimostrato che tale prevalenza è elevata (circa 20%), soprattutto a causa del ritardo con cui la diagnosi viene posta in questi soggetti.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare, in un campione di soggetti con DM di tipo 2 di nuova diagnosi o di recente presa in carico (inferiore a 24 mesi), afferenti a centri di diabetologia della Associazione Medici Dietologi (AMD), distribuiti su tutto il territorio nazionale, la prevalenza di DE e dei determinati ad essa associati.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio SUBITO-DE è uno studio osservazionale, multicentrico, trasversale e prospettico che coinvolge centri AMD omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale (Tabella 1) selezionati secondo indicatori di efficienza previsti nel Manuale di Qualità della Fondazione AMD. Lo studio prevede due fasi: *trasversale* con valutazione iniziata a maggio 2010 e completata a feb-

Tabella 1. Centri coinvolti nello studio clinico.

N.	Sruttura	Sede
1	Asl Torino 5	Chieri (TO)
2	Centro AID	Napoli
3	Servizio di diabetologia c/o Casa di Cura Villa Berica	Vicenza
4	S.S.V.D. Diabetologia e malattie metaboliche	Chivasso (TO)
5	Dottor Gennaro Clemente	Salerno
6	Dottoressa Angela Sabbatini	Palestrina
7	San Camillo Forlanini	Roma
8	Az. Osp. Ospedali Riuniti Papardo Piemonte	Messina
9	Asl Taranto Presidio Ospedaliero Centrale	Taranto
10	Asl Napoli sud servizio territoriale diabete e malattie ricambio	Napoli
11	Centro U.O. Diabetologia - A.O. Fatebenefratelli	Milano
12	A.O. Santa Croce e Carle	Cuneo
13	S.C. Diabetologia Endocrinologia Villa Scassi	Genova
14	Napoli Federico II	Napoli
15	Asl CN 2 Alba-Bra P.O. Bra	Bra
16	Diabetologia II Università di Napoli	Napoli
17	Diabetologia Ospedale San Salvatore L'Aquila	L'Aquila
18	Diabetologia Ospedale Guglielmo da Saliceto Piacenza	Piacenza
19	Diabetologia e m. metaboliche Asl 1 Massa Carrara	Massa Carrara
20	Endocrinologia Ospedale Maggiore Bologna	Bologna
21	Diabetologia Ospedale di Avezzano	Avezzano
22	Diabetologia Ospedale Piemonte Messina	Messina
23	Diabetologia Asl Caserta	Cellole
24	Università di Messina Dipartimento di Medicina Interna	Messina
25	Università di Genova Dip. di Medicina Interna	Genova
26	Diabetologia Ospedale Pertini Roma	Roma
27	Poliambulatorio Roma	Roma

braio 2011 e una *longitudinale* iniziata a novembre 2011 con conclusione prevista a maggio 2013.

L'approvazione da parte del Comitato Etico locale è stata ottenuta in tutti i centri coinvolti.

Selezione del campione

I medici dei centri coinvolti hanno intervistato in modo consecutivo, senza selezioni preliminari, tutti i soggetti del proprio servizio, con DM tipo 2 diagnosticato da non oltre 24 mesi, ponendo la domanda se la loro funzione sessuale era alterata o insoddisfacente. Coloro che rispondevano positivamente sono stati invitati a partecipare allo studio. Gli unici criteri di esclusione sono stati l'incapacità da parte del soggetto di comprendere le finalità dello studio e

di rispondere ai quesiti del questionario o l'attesa di vita ridotta per grave malattia sistemica. Tutti i soggetti intervistati sono stati registrati. Solo i pazienti che hanno dato assenso a partecipare allo studio attraverso la firma del consenso informato sono stati inclusi nello studio.

La diagnosi di DM tipo 2 è stata effettuata in accordo con i criteri definiti dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2009-2010⁽³⁰⁾.

Valutazione clinica

Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati intervistati attraverso metodi comuni. In particolare sono stati raccolte informazioni relative a:

- caratteristiche generali del soggetto inclusa l'abitudine al fumo o il consumo di bevande alcoliche.
- storia clinica: data di diagnosi del diabete, trattamenti effettuati, presenza di complicanze, precedenti eventi cardiovascolari maggiori.
- storia clinica di DE con riferimenti all'epoca di comparsa, all'utilizzo o meno di eventuali trattamenti e alla risposta clinica ad essi correlata.
- valutazione della funzione sessuale con riferimento alla presenza di disturbi eiaculatori e all'eventuale calo della libido.

La gravità della DE è stata valutata attraverso il dominio della funzione erettile dell'International index of erectile function⁽³¹⁾.

La presenza di sintomi depressivi è stata valutata attraverso il questionario Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)⁽³²⁾.

La presenza di sintomi sospetti per ipogonadismo è stata valutata attraverso l'intervista strutturata ANDROTEST⁽³³⁻³⁴⁾.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un approfondito esame clinico comprendente la misurazione del peso, dell'altezza, della circonferenza addominale e della pressione arteriosa.

Lo studio non ha previsto nessuna indagine clinica e/o strumentale di laboratorio, se non quelle da eseguire secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete⁽³⁰⁾ e secondo le Raccomandazioni delle società urologiche ed andrologiche internazionali⁽³⁵⁻³⁷⁾.

L'ipogonadismo è stato definito secondo i criteri proposti dalle linee guida internazionali⁽³⁶⁻³⁷⁾. Inoltre sono stati applicati anche i criteri derivanti dall'European Male Aging Study EMAS: presenza di 3 sintomi sessuali: DE, riduzione del desiderio e delle erezioni notturne e testosterone totale inferiore a 2.8 ng/ml⁽³⁸⁾.

Il rischio cardiovascolare secondo l'UKPDS score (<http://www.dtu.ox.ac.uk>).

Tutte le valutazioni sopra riportate sono state nuovamente effettuate a 18 mesi dalla visita iniziale.

Analisi statistica e determinazione del campione

Si stimava di includere nello studio 450 soggetti reclutati in circa 25 centri. In considerazione della na-

tura osservazionale dello studio non è stata calcolata formalmente la dimensione del campione ma la numerosità indicata, stimando una prevalenza non inferiore al 20% di DE nel campione (citr), consente una probabilità > del 95% di stimare correttamente il dato.

L'analisi prevede una descrizione delle variabili considerate. Come variabili descrittive saranno calcolate le medie e le relative deviazioni standard, le mediane, il range, o le proporzioni come appropriato. Saranno altresì effettuate correlazioni tra le variabili e modelli multivariati per l'identificazione di predittori di DE. Saranno quindi calcolate per le variabili che rappresentano gli obiettivi dello studio considerate i limiti di confidenza al 95% delle frequenze.

Risultati

Sono stati coinvolti 27 centri distribuiti in tutto il territorio nazionale (Tabella 1). Durante la fase trasversale sono stati intervistati 1503 soggetti (età media 58.7±8.9 anni). Tra questi ultimi 666 (43.3%) ha riferito una DE. Oltre 2/3 ha acconsentito a partecipare allo studio (n=499; età media 58.8±8.8 anni) con un tasso di arruolamento finale del 33.3%. Le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti arruolati sono riassunte nella tabella 2.

Stili di vita

Oltre il 60% dei soggetti ha riportato un'abitudine tabagica pregressa o corrente. Simili dati sono stati osservati per ciò che concerne l'uso di bevande alcoliche, mentre una prevalenza ancora maggiore di soggetti ha riferito l'uso quotidiano di almeno una tazza di caffè. Viceversa meno di un terzo dei pazienti ha riportato un'attività fisica intensa (Tabella 2).

Patologie associate e complicanze croniche

Un'ipertensione arteriosa è stata riportata in oltre il 50% dei casi e la presenza di una dislipidemia in circa il 40% dei pazienti arruolati. Viceversa meno del 10% dei soggetti reclutati ha riferito una storia di cardiopatia ischemica o un pregresso infarto del miocardio. La presenza di complicanze croniche quali neuropatia, nefropatia e retinopatia era presente all'arruolamento in circa 1/3 dei casi (8.9, 12.6 e 7.6% rispettivamente).

Uso di farmaci legati alla patologia di base

Oltre l'80% dei pazienti era trattato con ipoglicemizzanti orali. Nel 13% veniva riportato un uso di incretine mentre l'insulina era riservata solo all'11% circa dei pazienti. Tra i farmaci antipertensivi l'uso di ace inibitori o sartanici veniva riportato da circa la metà dei pazienti. Analogamente l'utilizzo di calcio antagonisti, beta-bloccanti e diuretici era presente in circa il 50% dei casi. Solo circa il 30% dei pazienti era in trattamento con statine mentre circa il 20% riferiva un uso di farmaci antiaggreganti. Infine ben il 2% dei pazienti riportava un uso di nitrati.

Tabella 2. Caratteristiche descrittive della popolazione. I dati sono espressi come media e SD e come percentuale quando categorici. (DE= disfunzione erettile, BMI = indice di massa corporea, EMAS= European Male Aging study).

Variabile	Frequenza o media±DS
Stili di vita (%)	
Ex fumatore	36,9
Fumatore	29,5
Caffè	89,4
Bevande alcoliche	64,1
Attività fisica Occasionale	38,5
Attività fisica Intensa	29,3
Patologie associate e complicanze croniche (%)	
BMI (kg/m ²)	29.3±4.8
Ipertensione arteriosa	55,3
Dislipidemia	39,5
Coronaropatia	5,2
Infarto miocardico	2,6
Retinopatia diabetica	7,6
Nefropatia diabetica	12,6
Neuropatia diabetica	8,9
Uso di farmaci legati alla patologia di base (%)	
Sensitizer	66,3
Segretagogo	20,4
Insulina	11,6
Incretina	13,2
Ace-inibitori	26,9
Antagonisti ATII	23,8
Beta-bloccanti	17,2
Ca-antagonisti	13,8
Diuretici	19,8
Nitrati	2,0
Statine	35,1
Ezetimibe	3,4
Fibrati	2,4
Antiaggreganti	22,8
Antitrombotici	7,0
Uso di farmaci per la DE (%)	
Frequente:	
-Sildenafil	2,0
-Vardenafil	1,2
-Tadalafil	1,8
-PGE1	0,0
-Testosterone	0,0

Variabile	Frequenza o media±DS
Occasionale:	
-Sildenafil	8,9
-Vardenafil	4,0
-Tadalafil	5,2
-PGE1	1,0
-Testosterone	0,2
Cause di abbandono della terapia con PDE5i	21,4
Costo elevato:	
-Sildenafil	46,7
-Vardenafil	33,3
-Tadalafil	20,0
Inefficacia terapeutica:	
-Sildenafil	53,3
-Vardenafil	44,4
-Tadalafil	45,0
Dati clinici	
<i>Parametri antropometrici</i>	
BMI	
Circonferenza vita (cm)	103.5±12.4
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	132.3±14.9
Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)	79.8±9.1
Frequenza cardiaca (b/min)	75.9±7.4
<i>Parametri biochimici</i>	
Emoglobina glicata (%)	7.2±1.6
Colesterolo totale (mg/dl)	185.9±39.6
Colesterolo HDL (mg/dl)	45.8±12.6
Trigliceridi (mg/dl)	154.4±85.3
Creatinina (mg/dl)	1±2
Uricemia (mg/dl)	6±4.6
ALT (U/L)	26.3±15
AST (U/L)	27.8±16.1
Testosterone totale (ng/ml)	4.3±3
Testosterone totale (ng/ml)<2.31	23,2
Testosterone totale (ng/ml)<3.5	46,9
Criteri EMAS	17,6
<i>Sintomi depressivi</i>	
Punteggio CES-D	16.1±9.6
Depressione sospetta	19,2
Depressione dubbia	17,6

Uso di farmaci per la DE

Complessivamente circa il 20% dei soggetti riportava un uso pregresso di farmaci per la DE. Tra questi tuttavia solo il 2% riportava un uso frequente e meno del 10% un uso occasionale. Inoltre, nel 50% dei casi

veniva comunque riferita una sospensione della terapia per inefficacia o costi elevati.

Dati clinici

Parametri antropometrici: i soggetti inclusi nello studio presentavano un BMI medio di circa 30 kg/m² e una

circonferenza vita media superiore a 102 cm. I valori medi di pressione arteriosa sistolica diastolica erano di circa 130 e 80 mmHg, rispettivamente.

Parametri biochimici: complessivamente i valori medi di HbA1c sono risultati di 7.2% con valori medi di trigliceridi e LDL superiori a 150 e 100 mg/dl. I valori medi di testosterone totale sono stati di 4.3 ng/ml. La prevalenza di ipogonadismo è risultata del 46.9% quando si consideravano valori di testosterone al di sotto di 3.5 ng/ml e del 17.6% quando venivano applicati i criteri dello studio EMAS.

Sintomi depressivi: il punteggio medio del questionario CSD-E è risultato di 16.1. Circa il 20% dei pazienti ha riportato un punteggio superiore a 24 suggestivo per presenza di una depressione clinicamente evidente.

Discussione

Vengono descritti in questa pubblicazione i dati generali relativi allo studio SUBITODE il primo studio finalizzato all'analisi della DE e dei suoi determinati su soggetti con DM tipo 2 di recente diagnosi. La prevalenza di DE riportata è in linea con quella precedentemente descritta da Fedele e coll.⁽⁹⁻¹⁰⁾ in un campione di soggetti italiani con diabete mellito (42% se si considerano pazienti con DM tipo 2 DE nella fascia di età tra 56 e 65 anni). Occorre tuttavia sottolineare come le caratteristiche intrinseche del presente studio ed in particolare la breve durata di malattia (inferiore a 2 anni) suggerisca una prevalenza relativa di DE nel presente campione superiore a quella riportata da Fedele e coll.⁽⁹⁻¹⁰⁾. Le ragioni di tale discrepanza possono, a nostro avviso, avere una duplice interpretazione. Innanzi tutto i dati dello studio di Fedele e coll.⁽⁹⁻¹⁰⁾ sono relativi ad un periodo immediatamente successivo all'introduzione in commercio del sildenafil avvenuto nel 1998. L'introduzione in commercio dei farmaci quali gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo V (PDE5i) ha messo a disposizione del medico farmaci estremamente efficaci e con scarsi effetti collaterali per il trattamento della DE. D'altro canto le campagne informative e di prevenzione svolte negli ultimi 10 anni hanno inevitabilmente sollevato un problema precedentemente poco indagato, specie nella popolazione diabetica⁽³⁹⁾. Non è possibile, tuttavia, escludere un reale aumento della prevalenza di DE in linea con l'invecchiamento della popolazione e l'incremento della prevalenza della malattia diabetica occorso negli ultimi anni⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Nonostante tali evidenze è interessante sottolineare come solo una piccola parte dei pazienti arruolati nel presente studio riportasse un precedente uso di farmaci PDE5i e come tra questi la maggior parte riferisse un abbandono della terapia per scarsa efficacia. Le ragioni di tale osservazione non sono del tutto chiare. Precedenti indagini condotte in Italia hanno sottolineato come solo una piccola percentuale di specialisti diabetologi valutasse routinariamente la funzione sessuale nei pazienti

con DM, dato che può spiegare, almeno in parte, il basso tasso di utilizzo di farmaci per la DE osservato nel presente studio⁽¹⁸⁾. Ancor più interessante è il dato relativo all'alto tasso di sospensione della terapia. Il costo dei farmaci non sembra essere il fattore maggiormente determinante, in linea con quanto riportato da Klotz et coll.⁽⁴³⁾ per ciò che concerne il sildenafil. In particolare la maggior parte dei pazienti riportava come la scarsa efficacia potesse rappresentare il fattore determinante la sospensione della terapia in circa il 50% dei casi indipendentemente dal tipo di PDE5i utilizzato. Il dato non è sorprendente e in linea con quanto riportato da altri autori^(39,44). Sebbene l'efficacia dei PDE5i nei pazienti diabetici sia inferiore a quelle riportata in popolazione generale, un adeguato counseling e una terapia mirata alle esigenze del paziente, è in grado di recuperare il 30-50% dei pazienti precedentemente non respintivi alla terapia con PDE5i^(39,44).

In tale ottica diviene fondamentale lo screening e il trattamento di un eventuale ipogonadismo associato. Una meta-analisi delle evidenze disponibili in letteratura ha documentato come effettivamente i pazienti con DM presentino una riduzione dei livelli di testosterone totale di circa 0.9 ng/ml quando paragonati con soggetti non diabetici⁽⁴⁵⁾. I dati del presente studio confermano l'alta prevalenza di ipogonadismo. In particolare circa la metà dei pazienti risulta ipogonadica se consideriamo i criteri meno stretti di valori di testosterone (< 3.5 ng/ml). Tale percentuale si riduce a circa il 18 %, in linea con quanto osservato in popolazione generale, quando si applicano criteri più selettivi come quelli ricavati dallo studio EMAS. Giova, in tale contesto, ricordare come il testosterone regoli l'attività della PDE5⁽⁴⁶⁾. Pertanto, bassi livelli di testosterone comportano ridotti valori di PDE5 che possono giustificare, almeno in parte, una ridotta responsività ai farmaci PDE5i⁽⁴⁶⁾. In accordo con le raccomandazioni delle più recenti linee guida nel paziente diabetico, specie in presenza di sintomi sessuali, è opportuna una valutazione dei livelli di testosterone e un'eventuale correzione in presenza di ipogonadismo specie in associazione con PDE5i⁽³⁷⁻³⁸⁾.

Altro dato che è opportuno discutere riguarda i target terapeutici osservati nella presente popolazione. L'analisi dei dati sottolinea come se da un lato i valori medi di pressione diastolica e sistolica sono in linea con le raccomandazioni proposte dalle società internazionali e dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete, stesso discorso non si evince per ciò che concerne i valori di LDL e trigliceridi. Non sorprende, pertanto, il basso uso di farmaci anti-dislipidemici riscontrato. Tale aspetto ha importanti ripercussioni oltre che sul follow up CV, anche sulla funzione sessuale. Diverse evidenze epidemiologiche hanno documentato come la dislipidemia rappresenti un fattore di rischio indipendente per la DE e come le statine possono in realtà giocare un ruolo protettivo non solo in cronico per la prevenzione del danno aterogenico ma anche in acuto in rela-

zione all'azione inibitoria della via RhoA/Rho chinasi impostante meccanismo coinvolto nella detumescenza peniena⁽³⁹⁾.

Oltre 1/3 dei pazienti osservati presentava un punteggio del questionario CES-D sospetto per depressione. L'associazione tra depressione e diabete mellito è ampiamente nota⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾. La relazione tra depressione e DE è bidirezionale⁽⁴⁹⁾. In effetti, se da un lato sintomi depressivi al baseline aumento il rischio di sviluppare DE al follow up, la presenza di una DE aumenta il rischio di sviluppare sintomi depressivi⁽⁴⁹⁾. Purtroppo, nel presente studio, non sono disponibili informazioni riguardo l'utilizzo di farmaci antidepressivi altro fattore importante con impatto negativo sulla funzione sessuale⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. Ampiamente nota è, inoltre, la relazione tra sintomi depressivi e bassi livelli di testosterone⁽⁴⁶⁾. È possibile immaginare come l'alto tasso di ipogonadismo riscontrato nel presente studio possa giocare un ruolo in tal senso.

In conclusione il presente studio documenta come in pazienti con DM tipo 2 presentavano un alta prevalenza di DE, ipogonadismo e sintomi depressivi. L'analisi ulteriore dei dati permetterà di capire le relazioni specifiche e i principali determinati oltre che il loro impatto longitudinale

Conflitto di interessi: nessuno.

Gruppo di studio SUBITO-DE: F. Baccetti, R. Bulzomi, G. Clemente, G. Corigliano, C. De Francesco, A. Del Buono, R. Fornengo, E. Fraticelli, R. Iannarelli, S. Leotta, P. Magro, L. Morviducci, V. Paciotti, P. Pata, A. Sabbatini, G. Viviani, A. Agliandolo, A. Chiambretti, A. Corsi, D. Cucinotta, S. Gentile, C.B. Giorda, L. Improta, R. Mingardi, P.A. Rampini, S.A. Sciaraffa, A. Sforza, G. Testori, S. Turco, D. Zavaroni.

BIBLIOGRAFIA

- Boddi V, Corona G, Fisher AD, Mannucci E, Ricca V, Sforza A, Forti G, Maggi M. "It Takes Two to Tango": The Relational Domain in a Cohort of Subjects with Erectile Dysfunction (ED). *J Sex Med.* 2012 Oct 4. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02948.x. [Epub ahead of print].
- Corona G, Ricca V, Bandini E, Rastrelli G, Casale H, Janini EA, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. SIEDY Scale 3, a New Instrument to Detect Psychological Component in Subjects with Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2012 May 17. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02762.x. [Epub ahead of print].
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 27:86-93, 2006.
- Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Lotti F, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 7:1918-27, 2010.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Magini A, Lotti F, Ricca V, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. *J Androl.* 27:795-801, 2006.
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl.* 32:431-41, 2009.
- Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, Rellini AH, Segraves T. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 7(4 Pt 2):1598-607, 2010.
- Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl.* 30:10-22, 1998.
- Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E, Lavezzari M, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Int J Epidemiol.* 29:524-31, 2000.
- Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetics subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care.* 21:1973-7, 1998.
- Whitehead ED and Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatric Med* 6: 771-795, 1990.
- Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong Diabetic Patients. *Diabet Med* 18: 732-8, 2001.
- El-Sakka AI, Tayeb KA. Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetic Saudi patients. *J Urol* 169: 1043-7, 2003.
- Cho BL, Kim YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, Shin HC, Kim CH, Moon YS, Cha HS, Kim BS. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: Results of a Korean study. *Int J Impot Res* 15: 323-8, 2003.
- Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7,689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 64; 1196-201, 2004.
- Rosen RC, Wing RR, Schneider S, et al. Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetic Men: Relationship to Exercise Fitness and Cardiovascular Risk Factors in the Look AHEAD Trial. *JSM* 6:1414-1422, 2009.
- Malavige LS and Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 6: 1232-47, 2009.
- De Barardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Grenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 25: 284-91, 2002.
- Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care* 26: 1093-9, 2003.
- Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusano F, Viaggi S, Fiori G, Velonà T, Lavezzari M. Diade Study Group. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol.* 166:1368-71, 2001.
- Derby CA, Araujo AB, Johannes CB, Feldman HA, McKinlay JB. Measurement of erectile dysfunction in population-based studies: the use of a single question self-assessment in the Massachusetts Male Aging Study. *Int J Impot Res* 12:197-204, 2000.
- Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A. Relationship between erectile dysfunction and silent

- myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110: 22-6, 2004.
23. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am CollCardiol.* 51: 2040-4, 2008.
 24. Ma Rc, So Wy, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, Chow CC, Cocram CS, Chan JC, Tong PC. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am CollCardiol.* 51: 2045-50, 2008.
 25. Corona G, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F, Sforza A, Morittu S, Chiarini V, Casella G, Di Pasquale G, Bandini E, Forti G, Maggi M. Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med.* 5:2623-34, 2008.
 26. Corona G, Rastrelli G, Balercia G, Lotti F, Sforza A, Monami M, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hormonal association and sexual dysfunction in patients with impaired fasting glucose: a cross-sectional and longitudinal study. *J Sex Med.* 9:1669-80, 2012.
 27. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl.* 30:23-32, 2009.
 28. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 7(4 Pt 1):1557-64, 2010.
 29. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 165:687-701, 2011.
 30. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; on behalf of SID-AMD Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009-2010" Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 21:4, 302-314, 2011
 31. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloth IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822-30, 1997.
 32. Radloff LS. The CES-S Scale: a self report depression scale for research in the general population. *ApplPsycholMeas:* 1: 385, 1977.
 33. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Fisher AD, Chiarini V, Forti G, Maggi M. ANDROTEST: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 3:706-15, 2006.
 34. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 14:251-9, 2012.
 35. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 55:121-30, 2009.
 36. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *EurUrol.* 57:804-14, 2010.
 37. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone Deficiency in Men: Systematic Review and Standard Operating Procedures for Diagnosis and Treatment. *J Sex Med.* 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x. [Epub ahead of print]
 38. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 363:123-35, 2010.
 39. Corona G, Mondaini N, Ungar A, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *Sex Med.* 8:3418-32, 2011.
 40. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047-53, 2004.
 41. von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Münster. J Clin EndocrinolMetab.* 85:3101-8, 2000.
 42. Gatling W, Guzder RN, Turnbull JC, Budd S, Mullee MA; Poole Diabetes Study. The Poole Diabetes Study: how many cases of Type 2 diabetes are diagnosed each year during normal health care in a defined community? *Diab Res ClinPract.* 53:107-12, 2001.
 43. Klotz T, Mathers M, Klotz R, Sommer F. Why do patients with erectile dysfunction abandon effective therapy with sildenafil (Viagra)? *Int J Impot Res.* 17:2-4, 2005.
 44. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after. *EurUrol.* 51:75-88, 2007.
 45. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 34(6 Pt 1):528-40, 2011.
 46. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med.* 8:639-54, 2011.
 47. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, Peyrot M, Pouwer F; European Depression in Diabetes Research Consortium. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care.* 34:752-62, 2011.
 48. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 53:2480-6, 2010.
 49. Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, Häkkinen J, Auvinen A, Hakama M. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction. *J Urol.* 177:669-73, 2007.
 50. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, Lotti F, Balercia G, Faravelli C, Forti G, Maggi M. Association between psychiatric symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 5:458-68, 2008.
 51. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Rastrelli G, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Maggi M. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med.* 6:1259-69, 2009.

Terapia personalizzata: l'algoritmo AMD



A. De Micheli

alberto_demicheli@tin.it, alberto.demicheli@regione.liguria.it

Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Terapia personalizzata, Algoritmo terapeutico, Automonitoraggio glicemico, Farmaci ipoglicemizzanti

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Tailored Therapy, Therapeutic Algorithm, Self-monitoring Blood Glucose, Hypoglycaemic Drugs

Il Giornale di AMD, 2013;16:32-37

Riassunto

L'algoritmo AMD propone obiettivi personalizzati di compenso glicemico e cura sulla base delle attitudini del paziente, il rischio di ipoglicemia ed altri eventi avversi, la durata di malattia, l'aspettativa di vita, le comorbidità, le complicanze cardiovascolari. Il numero di farmaci ipoglicemizzanti è tale, che le combinazioni terapeutiche possibili superano il migliaio. Essi agiscono in modo specifico sui meccanismi dell'iperglicemia ed hanno differenti azioni (prima fra tutte la capacità di modificare la glicemia a digiuno e/o post-prandiale), effetti collaterali, indicazioni o controindicazioni in casi specifici. Da qui la necessità di una terapia basata sulle poche prove di alta qualità disponibili, ma anche su prove di minore forza o su considerazioni fisiopatologiche, farmacologiche e cliniche. I fondamenti dell'algoritmo sono la fenotipizzazione, la personalizzazione degli obiettivi, l'utilizzo razionale della misurazione delle glicemie circadiane, la scelta dei farmaci sulla base del fenotipo e dei profili glicemici. Lo strumento informatico ha l'obiettivo di offrire uno mezzo interattivo, fruibile quotidianamente. Nel 2012 è stata proposta la seconda versione dell'algoritmo, dopo la pubblicazione di nuove linee guida o consensus sul tema, la commercializzazione di nuovi farmaci, la variazione delle indicazioni terapeutiche di altri. Sono stati quindi modificati gli obiettivi glicemici, introdotti un algoritmo per i pazienti intolleranti alla metformina, l'utilizzo degli inibitori del SGLT-2, la terapia insulinica personalizzata, modificate le indicazioni degli inibitori del DPP4 nell'insufficienza renale.

Summary

The AMD algorithm suggests custom targets for glycemic control and care on the basis of the attitudes of the patient, the risk of hypoglycemia and other adverse events, the illness duration, the life expectancy, the comorbidities and the cardiovascular complications. The number of hypoglycemic agents is such that the therapeutic combinations possible are over a thousand. They act on specific mechanisms of hyperglycemia and have different actions (prior to all the ability to improve fasting and / or post-prandial blood glucose), side effects, indications or contra-indications in specific cases. Hence the need for a treatment based on the few high-quality evidence available, but also on

evidence of less strength or on pathophysiological or pharmacological or clinical data. The fundamentals of the algorithm are phenotyping, customization of the objectives, the rational use of self-monitoring of blood glucose, the choice of drugs on the basis of phenotype and circadian blood sugar tests. The online algorithm is an interactive tool that can be used in daily clinical practice. In 2012 the second version of the algorithm was completed, after the publication of new guidelines or consensus, the marketing of new drugs, the changes in the therapeutic indications of some drugs. Glycemic goals were changed, an algorithm for patients intolerant to metformin, the use of SGLT-2 inhibitors and a tailored insulin therapy algorithm were introduced, and the therapeutic indications of the DPP4 inhibitors in renal failure have been changed.

Introduzione

Gli studi epidemiologici indicano una chiara correlazione fra il compenso glicemico e le complicanze micro e macroangiopatiche del diabete⁽¹⁾. I risultati degli studi di intervento non permettono invece conclusioni altrettanto univoche, in particolare sulla prevenzione delle complicanze macroangiopatiche^(2,3). Studi relativamente recenti hanno anche evidenziato che il compenso glicemico con obiettivi vicini alla normalità può non essere efficace sulle complicanze macroangiopatiche o addirittura aumentare la mortalità in diabetici con malattia di lunga durata e complicanze⁽⁴⁻⁶⁾. Su queste basi, con il fine di ottimizzare i risultati del trattamento antidiabetico e limitarne al massimo gli effetti negativi sul singolo individuo, sono stati proposti obiettivi personalizzati di compenso glicemico in relazione alle attitudini e motivazioni del paziente, il rischio di ipoglicemia e altri eventi avversi, la durata di malattia, l'aspettativa di vita, le comorbidità e le complicanze cardiovascolari presenti, la disponibilità di risorse e di un adeguato supporto di sistema⁽⁷⁾.

La scelta della terapia più appropriata al singolo individuo è ancora più complessa. Secondo la recente linea guida dell'American College of Physicians esistono soltanto tre raccomandazioni forti, basate su prove di

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012, e ripropone, insieme al successivo, la sessione di studio *Personalizzazione della terapia*.

alta qualità, per il trattamento ipoglicemizzante del diabete di tipo 2: la terapia farmacologica va iniziata se l'intervento sullo stile di vita non migliora adeguatamente l'iperglicemia, il trattamento farmacologico iniziale per la maggior parte dei pazienti è la metformina, un secondo farmaco ipoglicemizzante va aggiunto in caso di insufficienza dei due trattamenti precedenti⁽⁸⁾.

Il numero di farmaci ipoglicemizzanti è comunque ormai tale, che le opzioni terapeutiche possibili con uno due o più farmaci associati superano ampiamente il migliaio.

In più i farmaci attualmente disponibili agiscono sui diversi meccanismi causali dell'iperglicemia: insulinoresistenza, aumentata produzione epatica di glucosio, aumentata produzione di glucagone, aumentato appetito, ridotta secrezione insulinica, ridotto effetto incretinico, ridotta secrezione di amilina, aumentato assorbimento di carboidrati, accelerato svuotamento gastrico, elevato riassorbimento renale di glucosio⁽⁹⁾. Essi hanno inoltre diverse peculiarità di azione, prima fra tutte la diversa capacità di modificare la glicemia a digiuno e post-prandiale, diversi effetti collaterali, diverse indicazioni o controindicazioni in situazioni specifiche⁽¹⁰⁾.

Da qui la necessità di proposte razionali per approcci terapeutici personalizzati, schematizzati o no in algoritmi, basati sulle poche prove di alta qualità disponibili, ma anche su prove di minore forza o su considerazioni fisiopatologiche, farmacologiche e cliniche riferite al singolo paziente⁽¹¹⁻¹³⁾.

L'algoritmo AMD si inserisce in questo contesto culturale e vuole essere un contributo per una pratica clinica quotidiana razionale nell'ambito dell'assistenza condivisa al sempre crescente numero di pazienti con diabete di tipo 2.

Gli algoritmi AMD 2011 e 2012

La prima versione dell'algoritmo è stata pubblicata online nel 2011⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. I fondamenti logici dell'algoritmo erano la fenotipizzazione dei pazienti, la personalizzazione degli obiettivi, l'utilizzo razionale della misurazione delle glicemie circadiane in autocontrollo, utilizzando i riferimenti di metodo e gli obiettivi della IDF⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, la scelta dei farmaci sulla base del fenotipo e dei profili glicemici in autocontrollo⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Lo strumento informatico e la pubblicazione online avevano l'obiettivo di offrire uno strumento interattivo, fruibile nell'assistenza quotidiana. Dopo circa un anno dalla prima edizione è stata proposta una seconda versione dell'algoritmo, resasi necessaria sia per la pubblicazione di nuove linee guida o consensus internazionali sul tema^(13,17), sia per l'introduzione in commercio di nuovi farmaci⁽²¹⁻²²⁾, sia per la variazione delle indicazioni terapeutiche di altri⁽²³⁾.

Sono stati pertanto modificati gli obiettivi glicemici post-prandiali sulla base delle ultime indicazioni della

IDF, è stato introdotto un algoritmo iniziale per i pazienti intolleranti alla metformina, sono stati introdotti gli inibitori del SGLT-2, sono state modificate le indicazioni degli inibitori del DDP4 nell'insufficienza renale cronica ed è stato introdotto l'ulteriore passo della terapia insulinica personalizzata.

Le novità dell'algoritmo 2012

Gli obiettivi glicemici

Gli obiettivi glicemici - precedentemente a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl, post-prandiale <180 mg/dl) - sono stati modificati ed allineati a quelli stabiliti dalla IDF⁽¹⁷⁾: glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-115 mg/dl (3,9-6,4 mmol/l), glicemia post-prandiale 160 mg/dl (8,9 mmol/l). Studi recenti, condotti con il monitoraggio continuo della glicemia, hanno dimostrato che in soggetti con normale tolleranza glucidica la glicemia post prandiale raramente supera i 140 mg/dl e ritorna ai valori normali da due a tre ore dopo l'inizio del pasto⁽²⁴⁾. La misurazione della glicemia post-prandiale deve quindi avvenire da 1 a 2 ore dopo l'inizio del pasto. Poiché l'obiettivo glicemico fisiologico 140 mg/dl è difficile da ottenere nei diabetici in terapia farmacologica con alcuni farmaci o associazioni senza rischio di ipoglicemia, la IDF ha stabilito e concordato l'obiettivo 160 mg/dl.

L'algoritmo per pazienti intolleranti alla metformina

Esistono numerose controindicazioni alla prescrizione della metformina: ipersensibilità, insufficienza renale, insufficienza epatica, alcolismo, infezioni, disidratazione, shock. Inoltre effetti indesiderati quali nausea, vomito, diarrea, algie addominali, inappetenza si manifestano in circa il 10% dei soggetti trattati⁽²⁵⁾. Il numero assoluto di pazienti in cui non è indicata la somministrazione di metformina è quindi elevato. Da queste considerazioni è nata l'esigenza di costruire un algoritmo ad hoc, costruito con le basi razionali degli altri.

L'utilizzo degli inibitori del SGLT-2

L'autorizzazione per l'immissione in commercio degli inibitori del SGLT-2 è stata recentemente raccomandata dall'EMA⁽²⁶⁾. Questa nuova classe di farmaci dal meccanismo d'azione nuovo e peculiare⁽²⁷⁾, trova il suo razionale d'uso su alcuni dati sperimentali: nei soggetti diabetici tipo 2 e 1 il trasporto massimo del glucosio è aumentato del 20-40%; nelle cellule tubulari renali dei diabetici in cultura sono aumentate rispetto ai non diabetici l'espressione di SGLT-2, la sua concentrazione e la sua capacità di trasporto di glucosio (non è chiaro se per difetto intrinseco o adattamento); nel ratto pancreatectomizzato al 90% la resistenza periferica ed epatica all'insulina ed il difetto beta

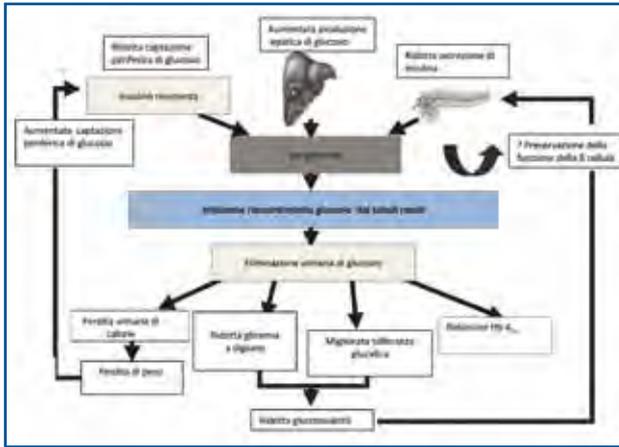


Figura 1. Rappresentazione schematica degli effetti clinici degli inibitori di SGLT- 2 da Idris I, Diabetes, Obesity and Metabolism 2009; 11: 79-88, modificata (ref 27).

cellulare acquisito sono totalmente ripristinati dalla florizina, che agisce con meccanismi simili. Inoltre la glicosuria cronica non è dannosa: la glicosuria renale familiare è una malattia geneticamente determinata assolutamente benigna⁽²⁸⁾. L'inibizione del riassorbimento del glucosio dai tubuli renali aumenta l'eliminazione del glucosio con l'urina, che a sua volta determina un bilancio calorico negativo, con riduzione del peso corporeo e conseguentemente dell'insulino-resistenza; riduce la glicemia a digiuno e postprandiale e conseguentemente la HbA_{1c} e la glucotossicità con possibile preservazione della secrezione insulinica nel tempo⁽²⁷⁾ (Figura 1). L'efficacia clinica di questa classe di farmaci, in particolare del dapagliflozin, sul compenso glicemico ed il peso corporeo e l'assenza di ipoglicemie sono state dimostrate sia nell'uso isolato⁽²⁹⁾ sia in associazione a metformina⁽³⁰⁾. Mancano ancora ovviamente studi a lungo termine, non sono ancora del tutto chiari gli effetti collaterali possibili quali infezioni urogenitali, neoplasie, anche se i dati disponibili non destano preoccupazioni particolari; sono ancora ignoti i rapporti fra costi e benefici⁽³¹⁾.

Gli inibitori del SGLT- 2, pur non ancora commercializzati in Italia, sono stati introdotti negli algoritmi come una opzione presto disponibile ed utile nella personalizzazione della terapia.

Gli algoritmi terapeutici nell'insufficienza renale cronica, con particolare riguardo all'utilizzo degli inibitori del DDP4.

La corretta terapia ipoglicemizante in corso di insufficienza renale cronica è sempre stata oggetto di discussione. In letteratura i dati sono su diversi farmaci insufficienti o discordanti, nei riassunti delle caratteristiche dei prodotti la classificazione dell'insufficienza renale cronica è disomogenea e talora coesistono differenti indicazioni in schede nazionali ed internazionali, non sempre le schede tecniche sono

aggiornate alla letteratura più recente, nelle linee guida e consensus le opinioni ed indicazioni sono spesso discordanti.

Ad esempio secondo la scheda tecnica italiana, la metformina non deve essere utilizzata in presenza di insufficienza renale con livelli di creatinina sierica >1,53 mg/dl negli uomini >1,25 mg/dl nelle donne. Le attuali linee-guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) raccomandano invece di rivedere il dosaggio della metformina qualora il tasso stimato di filtrazione glomerulare sia <45 ml/min/1,73 m² e di interromperla nei pazienti in cui risulti <30 ml/min/1,73 m²⁽³²⁾. Infine una recente revisione⁽³³⁾ suggerisce che, sulla base di studi di farmacocinetica, la dose di metformina deve essere ridotta di un terzo nei pazienti con VFG stimato <45 ml/min/1.73 m² ed è probabile che la metformina sia ben tollerata anche a valori stimati di VFG <30 ml/min/1.73 m², soprattutto in pazienti con funzione renale stabile ed in assenza di insufficienza epatica e/o respiratoria; viene sottolineato tuttavia che occorrono dati di farmacocinetica più dettagliati prima di modificare le attuali linee guida e che nella pratica clinica non sono disponibili le concentrazioni plasmatiche della metformina, che potrebbero guidare i dosaggi.

Studi recenti hanno dato indicazioni sufficientemente solide sull'utilizzo delle gliptine nell'insufficienza renale cronica. La farmacocinetica di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin è stata studiata in dettaglio in diversi stadi dell'insufficienza renale cronica⁽²³⁾ e sono stati pubblicati diversi studi clinici randomizzati controllati sull'utilizzo di detti farmaci in tale situazione⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Nella versione 2012 sono suggeriti algoritmi terapeutici per diversi gradi di insufficienza renale ed è presente una tabella sinottica sulla terapia antidiabetica non insulinica, fondata essenzialmente sui riassunti delle caratteristiche dei prodotti e sui dati della letteratura (Tabella 1).

La terapia insulinica personalizzata

Le indicazioni di linee guida e consensus sulla terapia insulinica nell'insufficienza della terapia orale nel diabete tipo 2 sono eterogenee⁽³⁸⁾ ed anche gli Standard di cura italiani danno indicazioni generali sulle diverse opzioni disponibili⁽³⁹⁾. In anni recenti sono stati pubblicati numerosi lavori originali e revisioni sistematiche e metanalisi dai quali è possibile ricavare informazioni sufficienti sui vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni in tema di equilibrio metabolico, ipoglicemie, variazioni ponderali⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

Da questi dati in estrema sintesi si può dedurre che: la terapia con analogo bifasico o prandiale può essere efficace ma espone a maggiori rischi di ipoglicemia, senza vantaggi significativi rispetto all'analogo lento; la terapia con analogo rapido ottiene un maggior controllo dell'iperglicemia post prandiale con maggiori ipoglicie-

Tabella 1. Tabella sinottica per l'uso della terapia antidiabetica non insulinica nell'insufficienza renale (da http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/).

Farmaco	IR lieve (VFG 60–89 ml/ min)	IR moderata (VFG 30–59 ml/min)	IR grave (VFG 15–29 ml/min)	Dialisi o VFG < 15 ml/ min
Metformina	Dose normale	Dose ridotta, monitoraggio	no	no
Glibenclamide	Dose ridotta, monitoraggio	Dose ridotta ,monitoraggio	no	no
Gliclazide	Dose normale	Dose ridotta , monitoraggio	no	no
Repaglinide	Dose normale	Attenzione alla titolazione	no	no
Pioglitazone*	Dose normale	Dose normale	Dose normale	no
Acarbose	Dose normale	Dose normale	no	no
Sitagliptin	Dose normale	50 mg uid	25 mg uid	25 mg uid
Vildagliptin	Dose normale	50 mg uid	50 mg uid	cautela (scarsa esperienza)
Saxagliptin	Dose normale	2.5 mg uid	2.5 mg uid	no
Linagliptin**	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Exenatide	Dose normale	5 µg (10 µg con cautela)	no	no
Liraglutide	Dose normale	No (scarsa esperienza)	No (nessuna esperienza)	no
Insulina	Dose normale	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno	Possibile riduzione fabbisogno

* Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

** Al momento non disponibile in Italia.

Tabella 2. Algoritmi di terapia insulinica. La scelta di quale agente antidiabetico e di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale da http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/.

SBMG	Approccio abituale	Approccio alternativo 1	Approccio alternativo 2
Iperglicemia prevalentemente a digiuno	Basale		
Iperglicemia prevalentemente post-prandiale	Analogo rapido*	Premiscelata	
Iperglicemia a digiuno e post-prandiale	Basale + bolus	Basal plus*	Premiscelata

mie; la terapia con analogo lento è efficace ed è la più gradita dai pazienti.

Nell'algoritmo si propongono schemi terapeutici basati sulla prevalenza di iperglicemia a digiuno e/o postprandiale, distinguendo fra un approccio abituale e possibili approcci alternativi (Tabella 2).

Conclusioni

Gli algoritmi AMD intendono fornire un approccio alla terapia del diabete tipo 2 personalizzato ed aderente alla situazione reale dell'assistenza diabetologica quotidiana ed essere uno strumento pratico capace di contribuire a superare l'inerzia terapeutica, anche attraverso un utilizzo "facile" dei mezzi informatici. Essi vogliono anche essere uno strumento di condivisione culturale e clinica fra specialisti e medici di medicina generale, nella logica della gestione integrata. La versione 2012 ha cercato di fornire ulteriori spunti per una pratica terapeutica quotidiana basata sulle prove e sull'attenzione clinica alle peculiarità ed alle esigenze dei singoli pazienti, ma certamente il discorso non è concluso ma aperto ad ulteriori miglioramenti, soprattutto ottenibili

attraverso il contributo critico di tutti gli utilizzatori, oltre all'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

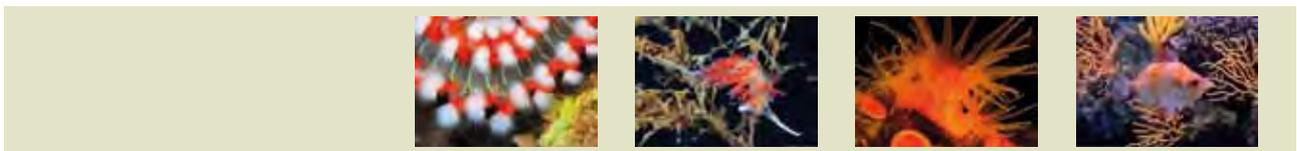
Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-12, 2000.
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998.
- 3 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359:1577-89, 2008.
- 4 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 358:2545–2559, 2008.
- 5 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Co-

- oper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 358: 2560-72, 2008.
- 6 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 360:129-139, 2009.
 - 7 Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 154:554-559, 2011.
 - 8 Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 156:218-31, 2012.
 - 9 Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 366: 1319-27, 2012
 - 10 Diabetes Medication Comparison Table: Benefits and Risks <http://www.diabetesincontrol.com/articles/features/11666>: Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 11 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52:17-30, 2009.
 - 12 Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine Practice* 15:540-559, 2009.
 - 13 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-1596, 2012.
 - 14 <http://www.aemmedi.it/algorithmi/>. Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 15 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli; on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:373-378, 2012.
 - 16 International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2009). Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 17 International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011). Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 18 Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, Del Valle L, Sanz MF, Calle-Pascual AL. Benefits of self monitoring blood glucose in the management of new onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *Journal of Diabetes* 2: 203-211, 2010.
 - 19 Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured, self-monitoring blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011.
 - 20 Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoli A, Cucco L, Ghidelli R, Sartore G, Sciangula L, Nicolucci A; ROSES Study Group. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabetic Medicine* 28:789-796, 2011.
 - 21 Forxiga, INN-dapagliflozin http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 22 Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 35: 1473- 8, 2012.
 - 23 Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, Halabi A, Woerle HJ. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 13:939-46, 2011.
 - 24 Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, Cuddihy R. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther*. 10: 149-59, 2008.
 - 25 Metformin Summary of Product Characteristics, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1043> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 26 19 April 2012 EMA/CHMP/259852/2012 Committee for medicinal products for human use (CHMP) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
 - 27 Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug *Diabetes Obes Metab*. 11:79-88, 2009.
 - 28 Ferrannini E. Learning from glycosuria. *Diabetes*. 60: 695- 6, 2011.
 - 29 Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*33:2217-24, 2010.
 - 30 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 375:2223-33, 2010.
 - 31 Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid* 7: 21- 8; 2012.
 - 32 NICE clinical guideline 87 Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf> Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.

- 33 Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. *J Nephrol.* 2012 May 23:0. doi: 10.5301/jn.5000166. [Epub ahead of print].
- 34 Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 10:545-55, 2008.
- 35 Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jun 12. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x. [Epub ahead of print].
- 36 Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 65:1230-9, 2011.
- 37 McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Ey-natten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2012 Oct 1. [Epub ahead of print].
- 38 Vaag A, Lund SS. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *European Journal of Endocrinology* 166: 159– 170; 2012.
- 39 AMD, SID Standard italiani per la cura del diabete mel-lito 2009-2010. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf [http://www.siditalia.it/docu-menti/2010_linee_guida.pdf](http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf) Ultimo accesso: 3 gennaio 2013.
- 40 Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 357: 1716-30, 2007.
- 41 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361:1736-47, 2009.
- 42 Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Bretzel RG. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073–84, 2008.
- 43 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *Journal of Diabetes and Its Complications* 25: 275– 281; 2011.
- 44 Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 34:510–517, 2011.



Terapia personalizzata: l'algoritmo IDF



M. Gallo

mgallo4@cittadellasalute.to.it

SC Endocrinologia Oncologica DU, AO Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Terapia personalizzata, Algoritmo terapeutico, Automonitoraggio glicemico, Farmaci ipoglicemizzanti

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Tailored Therapy, Therapeutic Algorithm, Self-monitoring Blood Glucose, Hypoglycaemic Drugs

Il Giornale di AMD, 2013;16:38-41

Riassunto

Un compenso glicemico intensivo può non tradursi in un reale vantaggio per tutti i soggetti diabetici, potendo talvolta rivelarsi dannoso. Le caratteristiche di ciascun individuo, infatti, svolgono un ruolo importante nel determinare gli outcome avversi e il bilancio finale tra benefici e danni di un miglior controllo glicemico. Sempre più spesso vengono quindi proposti programmi di gestione personalizzata per le persone con diabete di tipo 2, al fine di conseguire il miglior equilibrio possibile tra rischi e benefici di un compenso glicemico più stretto. L'International Diabetes Federation (IDF) ha recentemente emanato delle linee guida e un algoritmo terapeutico per la gestione del diabete di tipo 2, fornendo raccomandazioni generiche. Il nuovo statement IDF sulla gestione e la terapia farmacologica personalizzata nel diabete di tipo 2, di prossima pubblicazione, propone un approccio volto a ottimizzare il compenso glicemico attraverso la personalizzazione dei target e delle scelte terapeutiche, utilizzando razionalmente (quando appropriato) le informazioni di un automonitoraggio glicemico strutturato. Come per tutti i documenti IDF, le considerazioni specifiche di ciascun Paese e dei rispettivi servizi sanitari (comprese le risorse personali, materiali ed economiche) risultano importanti nella determinazione di come tali raccomandazioni possano essere adottate e adattate localmente.

Summary

intensive glycaemic control may not translate into benefits for every person with diabetes and may sometimes be harmful. The characteristics of individual patients may play an important role in determining diabetes outcomes and the balance between benefits and harms of better glycaemic control. Increasingly there is a focus on developing personalized action plans for people with diabetes in order to achieve the best balance between benefit and safety of improved glycaemic control. The International Diabetes Federation (IDF) has produced guidelines and a treatment algorithm for the management of type 2 diabetes which provide general recommendations. The forthcoming IDF statement on personalized targets and care in the pharmacologic management of people with type 2 diabetes outlines an approach to improving glycaemic control through personalizing glycaemic targets and tailoring therapeutic algorithms, taking into account an individual's characteristics and, where appropriate, information obtained through the ratio-

nal use of self-blood glucose monitoring to define glycaemic profiles. As with all IDF statements, country and health service specific considerations, including personnel and material and economic resources, are important considerations in determining how these recommendations might be adopted and adapted locally.

Introduzione

L'IDF (International Diabetes Federation) è una federazione di oltre 200 società diabetologiche nazionali di circa 160 Paesi, la cui "mission" è promuovere la prevenzione, l'assistenza e le cure del diabete mellito in tutto il pianeta. Secondo le stime IDF, la prevalenza del diabete passerà dai 366 milioni d'individui nel 2011 ai 550 milioni previsti nel 2030, con un incremento del 50% che ricadrà prevalentemente sui Paesi a basso e medio reddito⁽¹⁾. Nell'analisi di un documento dell'IDF, quindi, è necessario considerare che si rivolge a sistemi sanitari molto diversi tra loro, nonché a economie più disestrate della nostra.

È noto come il trattamento intensivo del diabete mellito possa ridurre in maniera significativa l'insorgenza e la progressione delle complicanze microvascolari, così come quelle delle malattie cardiovascolari, almeno nel diabete di tipo 1 e nell'alterata tolleranza al glucosio (IGT). I benefici della riduzione della glicemia sul rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2 sono invece più dubbi. La maggior parte dei dati suggerisce che il compenso glicemico svolge un ruolo di rilievo, purché istituito precocemente nella storia di malattia, e può richiedere anni per manifestarsi. A livello mondiale, tutto questo si scontra con le caratteristiche sociali ed economiche locali. Secondo un'analisi condotta su 35 Paesi in via di sviluppo, solo il 17% circa dei partecipanti affermava di disporre di una copertura assicurativa sanitaria, e meno del 30% di poter utilizzare farmaci antidiabetici, per problemi non solo economici, ma anche logistici e organizzativi⁽²⁾.

Le linee guida dell'IDF

La maggior parte delle linee guida e delle raccomandazioni esistenti proviene da Paesi ricchi. L'IDF, nell'emanarne

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

di proprie, specifica quindi che cerca di tener conto delle risorse economiche particolari e di temi di costo-efficacia. Negli ultimi 5 anni, l'IDF ha emanato 4 linee guida ufficiali che hanno influenzato il documento attuale sulla personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2: 1) quella sulla gestione dell'iperglicemia post-prandiale⁽³⁾; la linea guida sull'automonitoraggio glicemico (SMBG, Self Monitoring of Blood Glucose)⁽⁴⁾; l'aggiornamento della linea guida sull'iperglicemia post-prandiale⁽⁵⁾; la linea guida di recentissima pubblicazione sulla gestione globale del diabete di tipo 2⁽⁶⁾.

Molto note sono le linee guida sull'iperglicemia post-prandiale, le prime a riconoscere a questo parametro un ruolo rilevante. Una recente revisione sistematica ha confrontato le principali linee guida in lingua inglese sulla terapia del diabete di tipo 2⁽⁷⁾. Quella dell'IDF ottiene un punteggio molto elevato alla valutazione con lo strumento AGREE, quindi in termini di rigore metodologico, criteri per selezionare le evidenze e per formulare le raccomandazioni, e il punteggio più elevato in termini d'indipendenza editoriale, risultando complessivamente al terzo posto in questa particolare classifica. La linea guida sulla gestione dell'iperglicemia post-prandiale dell'IDF dedica infatti ampio spazio a spiegare la metodologia utilizzata, e ha coinvolto specialisti di tutto il mondo. Dal punto di vista del rispetto dei criteri di *evidence-based medicine* e di metodologia, il documento è molto robusto. Come logica conseguenza, possiede dei limiti significativi in termini di messaggio trasmesso, non fornendo raccomandazioni specifiche a favore di singoli farmaci o strategie.

Nel dicembre 2011, a Dubai, è stato presentato l'aggiornamento di tali linee guida⁽⁵⁾, nel quale si ribadisce come evidenze crescenti indichino che la riduzione della glicemia post-prandiale (PPG, post-prandial glucose) risulti fondamentale per raggiungere gli obiettivi fissati di HbA1c. L'approccio è molto chiaro e corretto, con domande semplici e risposte chiare corredate dal livello di evidenza. Nel documento, viene proposto come nuovo valore soglia per la PPG il valore di 9,0 mmol/l (~160 mg/dl), misurato a 1-2 ore dall'inizio del pasto. Vari studi hanno dimostrato che la glicemia post-prandiale contribuisce significativamente al compenso glicemico globale, indipendentemente dal fatto che possa svolgere un ruolo di rilievo nella genesi delle complicanze cardiovascolari.

Coerentemente con le affermazioni sull'importanza del controllo dell'iperglicemia post-prandiale, nel 2009 erano state pubblicate le linee guida IDF sull'SMBG⁽⁴⁾, descritto come strumento collaborativo fondamentale in grado di fornire educazione al paziente e un metro di valutazione delle glicemie al medico, guidando i cambiamenti comportamentali e l'ottimizzazione della terapia. Un utilizzo razionale di questo strumento è in grado di esercitare un impatto significativo sugli outcome metabolici e clinici, nonché in termini di sicurezza, qualità della vita e persino economici.

Perché si realizzino questi obiettivi, è però fondamentale che l'SMBG venga usato solo quando ci siano capacità/volontà/possibilità d'incorporarlo nel programma gestionale. L'SMBG va preso in particolare considerazione alla

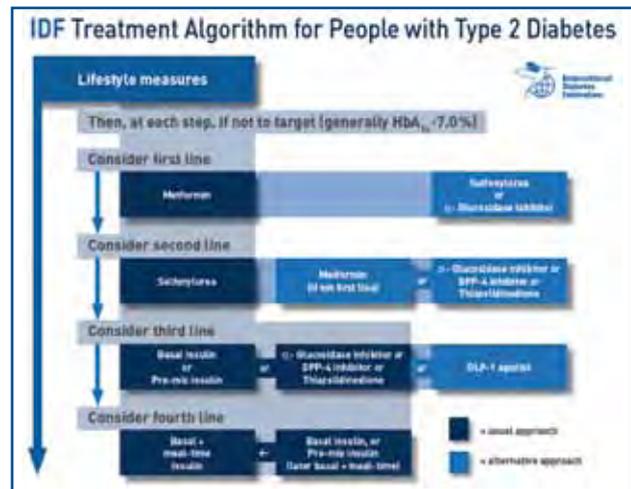


Figura 1. Algoritmo generale per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 delle nuove linee guida IDF 2012⁽⁶⁾.

diagnosi di diabete, per garantire educazione al paziente, ma anche successivamente, nell'ambito dell'educazione all'autogestione, come strumento di partecipazione del soggetto alla propria cura. I protocolli di SMBG vanno a questo scopo personalizzati in termini di frequenza e intensità, per soddisfare le esigenze del paziente (di prevenire e identificare le ipoglicemie), ma anche quelle dell'equipe sanitaria di analizzare i pattern glicemici.

Nella versione del 2005, le linee guida IDF sulla gestione globale del diabete mellito di tipo 2 non includevano un vero e proprio algoritmo terapeutico, preferendo fornire indicazioni generiche⁽⁸⁾. La versione aggiornata del 2012⁽⁶⁾ ne propone uno di base (Figura 1), da adattare all'uso locale secondo le disponibilità dei vari Paesi. Sono infatti previsti, nelle raccomandazioni, 3 livelli di cura: standard, di minima (per economie meno abbienti) e ideale (per i Paesi più ricchi). Coerentemente con la nuova linea guida sull'iperglicemia post-prandiale, vengono fissati come target di compenso i seguenti valori: 1) HbA1c < 63 mmol/mol (7%); glicemia basale 6,5 mmol/l (117 mg/dl); PPG 9,0 mmol/l (162 mg/dl).

L'algoritmo proposto dall'IDF nella nuova linea guida sulla gestione globale del diabete mellito di tipo 2 è strutturato per livelli successivi d'intervento (dove quello iniziale è sullo stile di vita), e da proposte di approccio abituali (in blu) o alternative (in azzurro). Come primo livello d'intervento farmacologico la terapia di scelta è quella con metformina, seppur ammettendo le sulfoniluree come possibile alternativa. Gli inibitori del DPP-4 compaiono come opzione nel secondo livello, e gli agonisti del GLP-1 nel terzo. Come quarto livello, vengono proposte indifferentemente varie soluzioni di terapia insulinica.

Personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2

Anche l'IDF, negli ultimi anni, ha tuttavia considerato che raccomandazioni di target e di terapia possono variare da individuo a individuo. Un compenso glicemico ottimale

può non tradursi in un reale vantaggio per tutti i soggetti diabetici, potendo talvolta rivelarsi dannoso. Le caratteristiche di ciascun individuo, infatti, svolgono un ruolo importante nel determinare gli outcome avversi e il bilancio finale tra benefici e danni di un miglior controllo glicemico. Sempre più spesso vengono quindi proposti programmi di gestione personalizzata per le persone con diabete di tipo 2. Le linee guida finlandesi del 2009⁽⁹⁻¹⁰⁾ sono state davvero innovative in questo senso, prevedendo situazioni essenziali differenti e, conseguentemente, obiettivi di HbA1c e soluzioni terapeutiche diverse; il tutto su supporto informatico, con i vantaggi dell'ipertesto e della disponibilità sul web. Anche AMD, come noto, ha proposto un proprio algoritmo, introducendo importanti novità ispirate all'importanza della caratterizzazione individuale del pattern glicemico⁽¹¹⁻¹²⁾. ADA e EASD, nel loro Position Statement pubblicato congiuntamente nella primavera 2012, sottolineano a loro volta l'importanza di un approccio "patient-centered"⁽¹³⁾.

Con queste premesse, nell'autunno 2011 un gruppo di persone ha ricevuto dall'IDF l'incarico di rivedere la letteratura esistente e proporre una bozza di documento da far circolare tra un più vasto gruppo di esperti per gli opportuni suggerimenti e critiche. Il documento, necessariamente, riflette quanto reperibile in letteratura, oltre che il parere soggettivo di chi l'ha redatto e rivisto.

Algoritmo sulla terapia personalizzata IDF

Scopo dello statement sulla gestione glicemica personalizzata del diabete di tipo 2 è declinare, all'interno di alcune categorie di soggetti diabetici particolarmente comuni, le raccomandazioni generali delle linee guida e dell'algoritmo del 2012. In ogni momento decisionale, ai pazienti andrebbe ricordata l'importanza di un programma di alimentazione e d'attività fisica regolare, riducendo al minimo il rischio di ipoglicemie. Come per tutti i documenti dell'IDF, le considerazioni specifiche di ciascun Paese e dei rispettivi servizi sanitari (comprese le risorse personali, materiali ed economiche) risultano importanti nella determinazione di come tali raccomandazioni possano essere adottate e adattate localmente.

Come si è detto, l'IDF raccomanda generalmente un target di HbA1c <7% per ridurre il rischio di complicanze microvascolari. In alcune situazioni è però perseguibile un target inferiore, se possibile farlo agevolmente e in sicurezza, mentre in altre, per esempio in presenza di comorbidità o rischio di ipoglicemie, si dovrà puntare a target più elevati, come già proposto in un noto articolo di Ismail-Beigi e coll.⁽¹⁴⁾, utilizzato come base anche nel Position Statement congiunto ADA-EASD.

Nella figura 2, simile a quella dell'algoritmo AMD, è illustrato come tener conto di alcuni fattori clinici rilevanti per fissare il target di HbA1c, anche se non è possibile prendere in considerazione tutte le variabili in gioco. Alla base di questa guida c'è la sicurezza, a cominciare dal rischio di ipoglicemie, in presenza del quale il target va spostato avanti di 0,5 punti percentuali di HbA1c. Viene considerata l'età

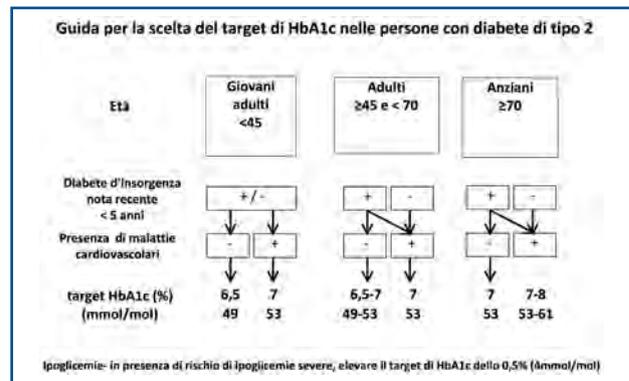


Figura 2. Fattori clinici da prendere in considerazione per fissare il target individuale di HbA1c target. Nei soggetti non a target, il compenso glicemico può essere caratterizzato sulla base dell'SMBG, utilizzando rilevazioni combinate a digiuno, pre- e post-prandiali.

del soggetto (non solo cronologica, ma anche biologica), la durata di malattia e la presenza di malattia cardiovascolare nota. Come per l'algoritmo AMD, viene proposto di utilizzare non solo il valore di HbA1c, ma anche i pattern glicemici identificati attraverso l'SMBG, con rilevazioni effettuate sia a digiuno sia dopo i pasti.

Viene lasciata ampia libertà al medico di proporre lo schema di misurazione ritenuto più adatto per il diabetologo e il paziente, tra quelli suggeriti dalle linee guida IDF sull'SMBG. Per esempio, con 7 punti glicemici per 3 giorni consecutivi, o con 2 rilevazioni pre- e post-prandiali in giorni diversi.

Sulla base dell'analisi dei dati dell'SMBG, vengono identificati (come per AMD) 3 pattern di iperglicemia:

- prevalentemente a digiuno/prima dei pasti (se oltre il 60% delle iperglicemie si verifica in questa fase);
- prevalentemente post-prandiale (se oltre il 60% delle iperglicemie si verifica entro 2 ore dal pasto);
- iperglicemia combinata (se sono elevate >60% delle glicemie sia pre- sia post-prandiali).

L'IDF riconosce che per molte persone e molte economie sanitarie la disponibilità dell'SMBG è limitata, e che alcuni dei suggerimenti gestionali contenuti nel documento non sono attuabili senza tale strumento. Tuttavia, evidenze crescenti mostrano come un utilizzo appropriato delle informazioni ricavabili da un SMBG strutturato, seguito da opportune reazioni di medico e paziente, possa contribuire a migliorare il compenso glicemico. La decisione di utilizzare l'SMBG deve comunque essere assunta d'accordo con il paziente, tenendo in considerazione le informazioni necessarie, riducendo al minimo i disagi e contenendo i costi.

Applicazione pratica dell'algoritmo

Il punto di partenza è l'algoritmo generale 2012 dell'IDF. Il Position Statement sulla terapia personalizzata considera la possibilità di declinare il target di HbA1c e la "cascata terapeutica" in base alle caratteristiche individuali dei pazienti, e ai loro pattern glicemici. Nella scelta di un antidiabetico rispetto a un altro, la decisione non è guidata solo da criteri di efficacia, ma anche dalle proprietà farma-

codinamiche, dal profilo di sicurezza, dai costi e dall'esperienza maturata nel tempo con tale farmaco; occorre comunque considerare l'esistenza d'importanti differenze anche tra le varie molecole all'interno della stessa classe.

Come sappiamo dagli studi di Monnier⁽¹⁵⁻¹⁶⁾, il contributo della PPG - nei pazienti con diabete di tipo 2 - sul compenso glicemico globale è massimo per bassi livelli di HbA1c, riducendosi progressivamente per gradi di compenso glicemico inferiori. Per tale motivo, l'IDF propone di applicare l'algoritmo generale in caso di compenso glicemico insoddisfacente (HbA1c >8%), e invece di tener conto del pattern glicemico per valori di HbA1c compresi tra 7 e 8%. Per esempio, come intervento farmacologico generale di seconda linea è consigliato l'inserimento di una sulfonilurea, con alternative rappresentate da inibitori dell'alfa-glicosidasi (AGI), inibitori del DPP4 o glitazoni (TZD). L'algoritmo generale IDF resta appropriato qualora l'HbA1c sia maggiore dell'8%. Se inferiore, il paziente viene caratterizzato sulla base del pattern glicemico: in caso di iperglicemia pre- e post-prandiale si preferirà l'aggiunta di una sulfonilurea; se prevalentemente post-prandiale, si potrà ricorrere ad AGI, glinidi o inibitori del DPP4; se prevalentemente pre-prandiale, sarà più appropriato l'impiego di TZD o sulfoniluree (Figura 3).



Figura 2. Approccio personalizzato al trattamento farmacologico del diabete di tipo 2.

Questo processo può essere applicato anche agli step successivi, con l'inserimento di un terzo farmaco non insulinico a un'associazione rivelatasi insufficiente. Anche l'introduzione dell'insulina può prevedere un approccio variabile a seconda del pattern glicemico individuale, impiegando insuline basali, rapide o pre-miscelate a seconda del riscontro di iperglicemie prevalentemente a digiuno, post-prandiali o miste.

Conclusioni

Il nuovo statement IDF sulla terapia personalizzata nel diabete di tipo 2, di prossima pubblicazione, propone un approccio volto a ottimizzare il compenso glicemico attraverso la personalizzazione dei target e delle scelte terapeutiche, utilizzando (quando appropriato) le informazioni di un SMBG strutturato. È stato ovviamente sviluppato nell'am-

bito dei limiti imposti dalle evidenze disponibili a oggi, e necessiterà obbligatoriamente di periodici aggiornamenti.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 5th Ed. 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
2. Smith-Spangler CM, Bhattacharya J, Goldhaber-Fiebert JD. Diabetes, its treatment, and catastrophic medical spending in 35 developing countries. *Diabetes Care* 35:319-26, 2012.
3. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2007). Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/postmeal-glucose>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
4. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2009). Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
5. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011). Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
6. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2012). Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
7. Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Annals of Internal Medicine* 156:27-36, 2012.
8. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2005). Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2005>. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
9. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline (2009). http://www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
10. Virkamäki A, Saltevo J. Finnish Current Care Guideline for Diabetes: interactive approach to improve individualised treatment. *Diabetologia* 54: 1264- 5, 2011.
11. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli; on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:373-8, 2012.
12. Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata (2012). La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 – versione 2012. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-96, 2012.
14. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 154:554-9, 2011.
15. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 26: 881-5, 2003.
16. Monnier L, Colette C, Comenducci A et al. Add-on therapies to metformin in type 2 diabetes: what modulates the respective decrements in postprandial and Basal glucose? *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:943-50, 2012.

Il punto sui risultati dello studio ORIGIN



S. Gentile

sandro.gentile1@gmail.com

Direttore Centro studi e ricerche AMD; Cattedra di Medicina Interna, Seconda Università degli Studi di Napoli

Parole chiave: Insulina glargine, Pre-diabete, Diabete mellito tipo 2, Disglicemia, Controllo glicemico, Eventi cardiovascolari, Neoplasie

Key words: Insulin glargine, Pre-diabetes, Type 2 Diabetes Mellitus, Dysglycemia, Glycemic Control, Cardiovascular Events, Cancer

Il Giornale di AMD, 2013;16:42-46

Riassunto

Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), condotto in 40 Paesi su 12.537 pazienti randomizzati presso 573 centri, per un follow-up della durata di 6,2 anni, rappresenta il più rilevante trial d'intervento sulla disglicemia a digiuno e il primo ad aver indagato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina glargine verso terapia standard in soggetti in pre-diabete o con diabete mellito di tipo 2 di diagnosi recente e fattori di rischio cardiovascolare. Tra i principali obiettivi previsti vi erano la dimostrazione di un'azione dell'insulina glargine sugli eventi cardiovascolari e sulla riduzione del rischio di progressione da disglicemia a diabete conclamato. Precedenti studi osservazionali avevano ipotizzato un elevato rischio di ipoglicemia associato all'impiego della terapia insulinica, insieme a un incremento dell'obesità e dell'insulino-resistenza, induzione di malattie cardiovascolari e aumentata incidenza di neoplasie. Lo studio ORIGIN ha dimostrato che l'impiego precoce di insulina glargine garantisce il raggiungimento e il mantenimento a lungo termine di un eccellente controllo glicemico, testimoniato dai valori di glicemia a digiuno e confermato dai dati sull'emoglobina glicata. L'insulina glargine, inoltre, determina una riduzione significativa della progressione da pre-diabete a diabete di tipo 2. A tali benefici si affiancano un limitato incremento ponderale, una bassa incidenza di eventi ipoglicemici gravi e, non ultimo, un'alta aderenza terapeutica osservata per tutta la durata del follow-up. Benché il corretto controllo glicemico ottenuto non abbia ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari, lo studio ha dimostrato che il rischio di aterogenicità, da alcuni sospettato, non è associato all'insulina glargine, che non accelera l'aterosclerosi, né incrementa gli eventi cardiovascolari. Nello studio ORIGIN, infine, non si è osservata alcuna relazione tra l'assunzione di insulina glargine e un aumento dell'incidenza di neoplasie (HR: 1,00; IC 95%: 0,88-1,13). A conferma dei dati emersi dall'ORIGIN, si attende la prosecuzione dello studio, denominato ORIGINALE (ORIGIN And Legacy Effects), volto a valutare se un tempo di osservazione più prolungato possa far emergere una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari.

Summary

The ORIGIN study (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), conducted in 40 countries by recruiting 12,537

patients randomized in 573 centers and followed for a 6.2-year period, is the most important intervention trial about fasting dysglycemia and the first study that has investigated the efficacy and safety of glargine insulin (GI) vs standard therapy in subjects with pre-diabetes or newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. Among the main objectives, there was the demonstration of an GI action in cardiovascular events and in progression risk reduction from dysglycemia to clear diabetes. Previous observational studies had assumed a high risk of hypoglycemia associated with the use of insulin therapy, together with an increase in obesity and insulin resistance, induction of cardiovascular disease and increased cancer incidence. ORIGIN study has demonstrated that the early use of glargine insulin provides the achievement and the long-term maintenance of an excellent glycemic control, as witnessed by fasting plasma rates and confirmed by glycated hemoglobin data. Furthermore, GI produces a significant progression reduction from pre-diabetes to type 2 diabetes. These benefits are supported by a limited weight increase, a low incidence of severe hypoglycemic events and, last but not least, a high therapeutic compliance observed during the whole follow-up period. Although the achieved correct glycemic control has not reduced the incidence of cardiovascular events, the study showed that the risk of aterogenicity, as suspected by some researchers, is not associated with insulin glargine, that does not accelerate atherosclerosis or enhance cardiovascular events. Finally, ORIGIN study has not revealed any relationship between the use of glargine insulin and an increased cancer incidence (HR: 1.00, 95% CI: 0.88 - 1.13). In confirmation of these findings, a new study is expected, named ORIGINALE (ORIGIN And Legacy Effects) and designed to assess whether a more prolonged observational period can lead up to a significant reduction in cardiovascular events.

In occasione del 72° congresso annuale dell'American Diabetes Association (ADA), che si è tenuto nel giugno 2012 a Philadelphia, sono stati presentati i risultati di ORIGIN, il più ampio studio mai condotto nell'ambito del controllo glicemico esercitato dall'insulina basale sui pazienti in pre-diabete o diabete mellito di tipo 2 (DM2) e sui suoi effetti sul rischio cardiovascolare.⁽¹⁾

Questo lavoro è basato su una relazione presentata al VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

Antefatto, scenario e giudizi contrastanti

La divulgazione dei risultati dello studio ha suscitato interesse e discussioni nella comunità scientifica internazionale. C'era infatti grande attesa per questi dati, alimentata anche dai risultati scaturiti dagli studi ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) e, secondariamente, da studi pregressi condotti sull'insulina, che insinuavano il sospetto di presunti effetti nocivi del farmaco, anche di natura cardiovascolare e oncologica.

Pur con le differenze esistenti tra i disegni sperimentali e le strategie terapeutiche impiegate, gli studi ACCORD, ADVANCE e VADT avevano evidenziato come, in soggetti con DM2 di lunga durata e con patologia cardiovascolare o fattori di rischio cardiovascolare multipli, il raggiungimento di uno stretto controllo glicemico ottenuto con una terapia ipoglicemizzante aggressiva non riducesse gli eventi cardiovascolari maggiori, la mortalità o le complicanze microvascolari⁽²⁻⁴⁾. Nel braccio con trattamento intensivo dello studio ACCORD si era rilevato un inatteso incremento della mortalità, sia globale che per cause cardiovascolari, che aveva condotto all'interruzione della sperimentazione.

Inoltre, da alcune fonti, la terapia insulinica veniva associata a un elevato rischio di ipoglicemia, aumentata obesità, insulino-resistenza e induzione di malattie cardiovascolari^(5,6). A questo si aggiungevano i risultati di 4 studi osservazionali e retrospettivi - tedesco, svedese, scozzese e britannico - pubblicati sulla rivista *Diabetologia*, secondo cui l'impiego di insulina era potenzialmente correlato a un'aumentata incidenza di neoplasie, soprattutto mammarie⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Per contro, lo studio UKPDS⁽¹¹⁾ e il relativo studio osservazionale *post-trial*, condotto nei 10 anni successivi⁽¹²⁾, rivelavano che il controllo della glicemia in pazienti affetti da DM2 di nuova insorgenza e sottoposti a terapia intensiva mediante insulina, determina un minor rischio di complicanze microvascolari, riduzioni del 15% del rischio emergente di infarto miocardico e del 13% di morte per qualsiasi causa, rispetto ai soggetti sottoposti a terapia convenzionale.

Inoltre, da analisi di sottogruppi degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT è emerso che un trattamento ipoglicemizzante tempestivo risulta particolarmente efficace nelle prime fasi di malattia e subito dopo la formulazione della diagnosi di DM2.

Infine, le evidenze disponibili sul rallentamento del declino della funzionalità pancreatica, esercitato dall'insulina esogena, suggerivano le potenzialità di tale intervento nella riduzione dell'incidenza di diabete nella popolazione a rischio di malattia⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Alla luce del diffuso fermento scaturito nella comunità scientifica e dei controversi dati di base, il momento era favorevole affinché l'attenzione venisse

postasull'insulina, da 90 anni la più efficace terapia antidiabetica e, in particolare, sull'insulina glargine, la più utilizzata al mondo⁽¹⁶⁾.

Lo studio ORIGIN: popolazione, obiettivi e disegno

Lo studio ORIGIN, acronimo di *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*, rappresenta il più rilevante studio d'intervento sul diabete⁽¹⁶⁾ per ampiezza di popolazione e tempi di osservazione: 12.537 pazienti randomizzati, 573 centri clinici cardiologici e diabetologici, 40 Paesi coinvolti e 6,2 anni di durata.

Nello studio, soggetti in pre-diabete o con diabete di diagnosi recente ed elevato rischio cardiovascolare sono stati randomizzati al trattamento con insulina glargine con terapia standard; inoltre, secondo un disegno di tipo fattoriale 2 x 2, è stato operato un confronto tra acidi grassi omega 3 e placebo. I criteri di eleggibilità prevedevano (Tabella 1):

- età ≥ 50 anni
- iperglicemia a digiuno (IFG, *Impaired Fasting Glucose*) (soglia 110 mg/dl) o diagnosi pregressa di alterata tolleranza al glucosio (IGT, *Impaired Glucose Tolerance*) oppure diagnosi recente di diabete in terapia con al massimo un antidiabetico orale per ≥ 3 mesi;
- elevato rischio cardiovascolare, definito come precedenti eventi cardiovascolari o procedure di rivascularizzazione alla presenza di indicatori di danno d'organo quali proteinuria (micro e macro), ipertrofia ventricolare sinistra, stenosi coronarica o carotideica significativa o indice ABI (*Ankle Brachial Index*) $< 0,9$.

Gli endpoint primari erano costituiti da: infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte da causa cardiovascolare, procedure di rivascularizzazione o ospedalizzazione da scompenso cardiaco. Gli endpoint secondari prevedevano: incidenza di diabete, complicanze microvascolari, incidenza di ipoglicemie, valutazione del peso corporeo, rischio oncologico.

La dose media di insulina glargine somministrata, calcolabile in circa 0,30 U/kg/die, è in linea con il dosaggio di comune impiego nei pazienti in terapia insulinica basale.

Efficacia, sicurezza e aderenza alla terapia con insulina glargine

Il gruppo dei pazienti in trattamento con glargine ha rapidamente raggiunto un ottimale controllo glicemico, mantenuto nel tempo fino al termine del *follow-up*.

Il controllo glicemico esercitato dall'insulina glargine, testimoniato dai valori di glicemia a digiuno, è stato confermato dai dati sull'emoglobina glicata: con glargine, l'HbA_{1c} si riduceva da un valore iniziale di 6,4% a 5,9% il primo anno, per poi attestarsi su 6,2%, contro un valore nei soggetti in terapia convenzionale di 6,2% il primo anno e successivo rialzo a 6,5% il sesto anno.

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti partecipanti allo studio*.

Caratteristica	Insulina glargine (N = 6264)	Terapia convenzionale (N = 6273)
Caratteristiche demografiche e cliniche		
Età (anni)	63,6±7,8	63,5±7,9
Sesso femminile n. (%)	2082 (33,2)	2304 (36,7)
Precedente evento cardiovascolare n. (%)†	3712 (59,3)	3666 (58,4)
Precedente infarto miocardico n. (%)	2221 (35,5)	2208 (35,2)
Precedente ictus n. (%)	805 (12,9)	851 (13,6)
Ipertensione n. (%)	4974 (79,4)	4989 (79,5)
Fumatori n. (%)	781 (12,5)	771 (12,3)
Qualsiasi livello di albuminuria n. (%)	939 (15,0)	985 (15,7)
Ankle-brachial index ≤ 0,9 n. (%)	470 (7,5)	501 (8,0)
Caratteristiche glicemiche		
Precedente diabete		
Impiego di un farmaco ipoglicemizzante orale n. (%)	3748 (59,8)	3692 (58,9)
Nessun impiego di farmaci per il diabete n. (%)	1414 (22,6)	1467 (23,4)
Diabete di nuova insorgenza n. (%)	365 (5,8)	395 (6,3)
Alterata tolleranza al glucosio/iperglicemia a digiuno n. (%)	735 (11,7)	717 (11,4)
Durata del diabete (anni)	5,5±6,1	5,3±5,9
Glicemia a digiuno (mg/dl)		
Mediana	125	124
Range interquartile	109-148	108-148
Emoglobina glicata (%)		
Mediana	6,4	6,4
Range interquartile	5,8-7,2	5,8-7,2
Farmaci ipoglicemizzanti		
Metformina n. (%)	1694 (27,0)	1741 (27,8)
Sulfonilurea n. (%)	1901 (30,3)	1810 (28,9)
Altri n. (%)	173 (2,8)	178 (2,8)
Fattori di rischio cardiovascolare non correlati alla glicemia		
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	146±22	146±22
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	84±12	84±12
Peso (Kg)	83,3±16,8	83,1±17,3
Indice di massa corporea (kg/m ²)	29,8±5,2	29,9±5,3
Rapporto vita/fianchi		
Uomini	0,99±0,09	0,98±0,09
Donne	0,90±0,09	0,90±0,09
Colesterolo totale (mg/dl)	190±46	189±46
Colesterolo LDL (mg/dl)	113±40	112±40
Colesterolo HDL (mg/dl)	46±12	46±12
Trigliceridi (mg/dl)		
Mediana	140	142
Range interquartile	98-196	97-195
Creatinina (mg/dl)	1,0±0,2	1,0±0,2
Rapporto albumina/creatinina urinaria S		
Mediana	5,2	5,1
Range interquartile	2,5-18,8	2,5-18,6
Altri farmaci n. (%)		
Statina	3373 (53,8)	3367 (53,7)
Diuretico tiazidico	1147 (18,3)	1224 (19,5)
ACE inibitore o ARB	4330 (69,1)	4351 (69,4)
Beta-bloccante	3273 (52,3)	3325 (53,0)
Altri farmaci antipertensivi	2567 (41,0)	2577 (41,1)
Farmaci antiplastrinici	4296 (68,6)	4370 (69,7)

* I valori corrispondono a medie±DS. Per convertire i valori da mg/dl a millimoli/litro, moltiplicare per il rispettivo fattore di conversione, come segue: glicemia a digiuno 0,05551; colesterolo totale, LDL e HDL x 0,02586; trigliceridi in millimoli/litro x 0,01129; creatinina x 88,4.

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina, ARB = bloccante del recettore dell'angiotensina, HDL = lipoproteina ad alta densità e LDL = lipoproteina a bassa densità.

† Gli eventi cardiovascolari comprendono infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione. S Il rapporto è basato sulla misurazione dell'albumina in milligrammi e della creatinina in grammi.

Al mantenimento di un rigoroso e significativo controllo glicemico per tutta la durata dello studio si affiancano dati di sicurezza decisamente importanti.

L'incremento del peso corporeo nel braccio trattato con glargine è stato limitato, con un innalzamento mediano di soli 1,6 kg osservato per l'intera durata dello studio. Analogamente, si è osservata una bassa incidenza di eventi ipoglicemici gravi, rari in valore assoluto (1/100 pazienti/anno nel gruppo glargine vs 0,3/100 pazienti/anno nel gruppo in terapia standard).

Non ultimo, la persistenza in trattamento insulinico si è dimostrata addirittura sorprendente: il 90% dopo 2 anni e fino all'83,5% all'ultimo anno.

Inoltre, la terapia insulinica ha dimostrato di ridurre significativamente, del 28% rispetto alla terapia convenzionale, la progressione da pre-diabete a DM2 nei 1.456 pazienti non diabetici alla randomizzazione (p = 0,006).

Lo studio ORIGIN, relativamente ai dati di efficacia, sicurezza e persistenza terapeutica, ha dimostrato, per la prima volta e in modo chiaro, grazie alla vasta popolazione di pazienti coinvolta e ai lunghi tempi di osservazione, che l'impiego precoce dell'insulina glargine garantisce il raggiungimento e il mantenimento nel lungo termine di un eccellente controllo glicemico. Altri studi ne avevano testimoniato i benefici, ma solo nel breve e nel medio periodo. A tale risultato si associa un numero esiguo di eventi avversi, poco rilevante sotto il profilo clinico. Una particolare menzione merita la riduzione della progressione da pre-diabete a diabete nei soggetti disglucemici osservata in questo studio. Benché i meccanismi implicati non siano stati ancora definiti, si può presumere che l'insulina glargine agisca preventivamente sul diabete attraverso una diminuzione della glucotossicità e una protezione della funzione β-cellulare⁽¹⁷⁾.

Neutralità cardiovascolare dell'insulina glargine

L'insulina glargine non ha dimostrato in questo studio una riduzione del rischio cardiovascolare. Ricordando tuttavia che i due terzi dei partecipanti allo studio ORIGIN era già affetto da una patologia cardiovascolare, è opportuno rimarcare, come già gli studi VADT e ACCORD avevano indicato, che il beneficio di un controllo glicemico in termini di protezione cardiovascolare può avere luogo solo in soggetti senza una storia pregressa di eventi cardiovascolari⁽¹⁷⁾.

Ma quello che lo studio ORIGIN, l'unico di così ampie dimensioni e a lungo termine, è riuscito a dimostrare è che il rischio di aterogenicità associato all'insulina, da alcuni studi paventato, non sussiste. L'impiego tempestivo e protratto di insulina glargine, infatti, non accelera l'aterosclerosi e non incrementa gli eventi cardiovascolari associati. I dati sulla neutralità cardiovascolare di glargine hanno peraltro indotto l'FDA statuni-

tense ad estendere l'acquisizione di dati esaustivi sulla sicurezza cardiovascolare per tutte le nuove insuline sottoposte al processo autorizzativo.

Da tale evidenza può essere tratto un prezioso indizio per la pratica clinica: la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti a rischio elevato può essere realizzata ricorrendo a un approccio terapeutico allargato, in cui all'uso tempestivo di insulina basale, dotata di neutralità cardiovascolare, si affianchi un'adeguata terapia antipertensiva e antilipidica a lungo termine.

Una considerazione positiva in tal senso va formulata: negli studi DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁽¹⁸⁾ e UPKDS⁽¹¹⁾, la terapia intensiva non aveva inizialmente determinato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. La maggioranza dei pazienti coinvolti in tali studi era stata però successivamente monitorata, fino a coprire un *follow-up* di 17 anni per il DCCT (studio osservazionale EDIC)⁽¹⁸⁾ e di 20 anni per l'UPKDS⁽¹²⁾, durante i quali è stata ottenuta una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. Ciò attesta che solo un controllo glicemico protratto per un periodo superiore ai 10 anni può condurre a una diminuzione degli eventi cardiovascolari. È quanto ci si può attendere dalla prosecuzione dello studio ORIGIN, denominata ORIGINALE (*ORIGIN And Legacy Effects*), concepita proprio con l'obiettivo di identificare gli effetti a lungo termine degli interventi⁽¹⁷⁾.

Neutralità oncologica dell'insulina glargine

Lo studio ORIGIN ha dimostrato chiaramente l'assenza di un'associazione tra l'assunzione di insulina glargine e un aumento dell'incidenza di neoplasie (HR: 1,00; IC95%: 0,88-1,13). A differenza di alcuni studi pregressi, che avevano sollevato dubbisu tale associazione, la potenza dello studio ORIGIN, adeguatamente dimensionato e scevro da *bias* di attribuzione della terapia, è tale da permettere una valutazione rigorosa del potenziale cancerogeno dell'insulina glargine. Il risultato emerso da tale studio, del resto, si accorda pienamente con le proprietà metaboliche dell'insulina: a basse concentrazioni, infatti, non solo è dotata di una scarsa affinità verso i recettori IGF-1 ma, una volta iniettata, si converte nei metaboliti M2 e soprattutto M1, caratterizzati da un'affinità verso i recettori IGF-1 ulteriormente ridotta e basso potenziale mitogenico^(19,20). Pertanto, anche in relazione al rischio neoplastico, lo studio ORIGIN si conferma come il più affidabile sulla formulazione insulinica glargine⁽¹⁷⁾.

I risultati sulla neutralità oncologica dell'ORIGIN sono anche stati recentemente confermati da tre studi osservazionali su ampia popolazione. Il *Northern European Database Study* ha coinvolto 447.821 pazienti che usavano insulina; i soggetti sono stati osservati per un periodo medio di 3,1 anni per l'insulina glargine e 3,5 anni per le altre insuline. Non c'è stata alcuna evidenza di un aumentato rischio di carcinoma della mammella nelle donne che utilizzavano glargine rispetto a quelle

che impiegavano altre insuline (HR: 1,12; IC95%: 0,99-1,27). Non è nemmeno stato osservato un aumento di carcinoma prostatico (HR: 1,11; IC95%: 1,00-1,24) né un aumentato rischio di cancro al colon-retto in entrambi i sessi (HR: 0,86, IC95%: 0,76-0,98)⁽²¹⁾.

Il database *Kaiser-Permanente Collaboration*, invece, ha coinvolto 115.000 pazienti in terapia da circa 1,2 anni con glargine o 1,4 anni con insulina protaminata. Anche in questo caso, non si è osservata alcuna relazione tra insulina glargine e carcinoma mammario, prostatico, al colon-retto o per altri carcinomi⁽²²⁾.

Infine, il *Med Assurant Database* ha coinvolto 43.306 pazienti in terapia con glargine da 1,2 anni e 9.147 in trattamento con insulina NPH da 1,1 anni; anche questo studio non ha evidenziato un aumento di tumori mammari nei pazienti in terapia con glargine⁽²³⁾.

Cosa impariamo dallo studio ORIGIN?

Lo studio ORIGIN dimostra chiaramente:

1. l'efficacia protratta nel tempo dell'insulina glargine sul controllo glicemico
2. l'assenza di rischi associati al suo impiego, anche in fase precoce, in termini di ipoglicemia, incremento ponderale, eventi cardiovascolari e neoplasie
3. la capacità di glargine, se assunta in stadio di pre-diabete, di ridurre il rischio di progressione da disglucemia a diabete conclamato.

Ad ulteriore conforto di ciò, nel corso del 48° congresso annuale della *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), svoltosi nell'ottobre 2012, sono stati illustrati nuovi dati scaturiti da un'analisi condotta sui risultati dello studio ORIGIN: l'insulina glargine, in soggetti con pre-diabete o DM2 di recente insorgenza ad alto rischio cardiovascolare, è in grado di raggiungere e mantenere con una probabilità 3 volte superiore rispetto alla terapia convenzionale ($p < 0,001$) i livelli glicemici *target*, definiti da una $HbA_{1c} < 6,5\%$, per un periodo di 5 anni. Il controllo glicemico offerto dall'insulina glargine avrebbe pertanto in sé la potenzialità di incidere sulla storia naturale del diabete.

Come già riportato, i risultati dello studio ORIGIN saranno verosimilmente arricchiti dal prossimo studio ORIGINALE. Un dato di partenza favorevole, che alimenta le aspettative sull'esito di tale studio, potrebbe essere ricavato dai risultati di un'analisi ancillare dell'ORIGIN, denominata GRACE (*Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation*), che ha esaminato le ecografie carotidee eseguite dopo la randomizzazione nello studio ORIGIN, ottenute su 1.091 pazienti, di cui 533 in trattamento con insulina glargine (studio di prossima pubblicazione). L'insulina glargine

ha determinato, rispetto al trattamento tradizionale, una riduzione, seppur modesta, dello spessore intima-media (IMT) della carotide comune e della biforcazione carotide.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*; 367(4): 319-28, 2012.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(24): 2545-59, 2008.
3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(24): 2560-72, 2008.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 360(2): 129-39, 2009.
5. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. *Circulation*; 123:342-8, 2011.
6. Bolli GB, Consoli A, Giaccari A. Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGINAL sin or valuable choice as ORIGINAL treatment? An open debate on the ORIGINAL study results. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 22(12): 1007-12, 2012.
7. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*; 52(9): 1732-44, 2009.
8. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*; 52(9): 1745-54, 2009.
9. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*; 52(9): 1755-65, 2009.
10. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*; 52(9): 1766-77, 2009.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). 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, 1998. [Erratum, *Lancet* 1999; 354(9178): 602.]
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 359: 1577-89, 2008.
13. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*; 27: 2597-602, 2004.
14. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*; 371: 1753-60, 2008.
15. Hu Y, Li L, Xu Y, et al. Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and beta-cell function in subjects with long-term remission. *Diabetes Care*; 34: 1848-53, 2011.
16. Giorda CB. L'insulina né aterogena né cancerogena. *Lo studio ORIGIN*. *MeDia*; 12: 100-103, 2012.
17. Consoli A (a cura di) *Lo studio ORIGIN: luci e ombre di un nuovo, importante, outcome trial*. *Il Diabete*; 24(3): 166-74, 2012.
18. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*; 353(25): 2643-53, 2005.
19. Bolli GB, Hahn A, Schmidt R, et al. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and suprathreshold doses of glargine in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 35(12): 2626-30, 2012.
20. Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, et al. Metabolism of insulin glargine after repeated daily subcutaneous injections in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 35(12): 2647-9, 2012.
21. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*; 7(4):377-93, 2012.
22. Habel LA. American Diabetes Association Annual Meeting; Symposium CT-SY13, 2012.
23. Buse J. Large European, US studies find no insulin glargine—cancer connection. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions 2012; Symposium. *Diabetologia*, Abstract CT-SY13, 2012.



Misurare il sovratrattamento del diabete? Una proposta interessante per la qualità assistenziale nell'anziano



A. De Micheli

alberto_demicheli@tin.it, alberto.demicheli@regione.liguria.it

Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Terapia personalizzata, Diabete nell'anziano, Obiettivi glicemici, Ipoglicemia

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Tailored Therapy, Diabetes in the Elderly, Blood Glucose Target, Hypoglycaemia

Il Giornale di AMD, 2013;16:47-48

L'ultima decade del secolo scorso ed i primi anni dell'attuale sono stati caratterizzati dall'entusiasmo per il raggiungimento degli obiettivi intermedi con lo scopo di prevenire le complicanze del diabete, sostenuto dai risultati di importanti trials⁽¹⁻²⁾. In quegli anni è stata data poca importanza ai possibili danni del sovratrattamento, in particolare dell'ipoglicemia nel diabete tipo 2, ritenuta poco comune. Da qui la valutazione dei risultati di una organizzazione di cura sanitaria sulla base del raggiungimento di questi obiettivi per tutti: maggiore è la percentuale di pazienti che raggiungono gli obiettivi, migliore è la qualità del lavoro di quella organizzazione.

Invece, gli anni più recenti, sempre sulla base di analisi di grandi trials⁽³⁻⁹⁾, sono stati caratterizzati dal "ripensamento", dalla rivalutazione dei rischi di obiettivi troppo rigorosi in determinati gruppi di pazienti, in particolare gli anziani ed i pazienti con complicanze cardiovascolari, sia dalla rivalutazione del concetto di personalizzare degli obiettivi e della terapia⁽⁴⁻⁷⁾. L'insulina e gli ipoglicemizzanti orali sono la seconda maggior causa di accessi al Pronto Soccorso e di ricoveri, per effetti collaterali di farmaci negli anziani⁽⁵⁾. L'insulina è anche il secondo farmaco per frequenza di effetti indesiderati non fatali dopo gli estrogeni⁽⁶⁾. La frequenza dell'ipoglicemia è inoltre aumentata nell'ultimo decennio⁽⁷⁾, verosimilmente per il maggior impegno nel raggiungere obiettivi glicemici più rigorosi. Da questi dati è derivata una maggiore stratificazione degli obiettivi, e quindi l'esigenza di misurare anche la qualità in un modo più analitico, badando alla tipologia dei pazienti trattati.

Un recente articolo di commento apparso sugli Archives of Internal Medicine⁽⁸⁾ declina ulteriormente questi concetti, riferendosi alle conclusioni della conferenza sulla misurazione dei risultati nella cura nel diabete dell'*Association for Healthcare Research and Quality*, proponendo l'introduzione di obiettivi sempre più rispettosi dei reali vantaggi per i singoli pazienti e indicatori per il sovratrattamento del diabete nelle persone di età > 65 anni, capaci di portare alla riduzione di questo fenomeno. Ricordiamo che secondo i dati

degli Annali AMD⁽⁹⁾ in Italia circa il 60% dei soggetti che vengono visitati quotidianamente in un Servizio di Diabetologia ha più di 65 anni e tra questi un paziente su quattro ha un'età molto vicina, e spesso superiore, a 80 anni. Per i pazienti ultrasettantacinquenni, emerge chiaramente come esistano livelli molto eterogenei di "aggressività terapeutica". Infatti, come ricorda Antonella Pellegrini nell'introduzione della monografia dedicata all'anziano, allegata a questo numero del Giornale di AMD⁽¹⁰⁾, la quota di soggetti che, a parità di età, sesso e durata di diabete, raggiunge il target di HbA1c < 6.5% oscilla nei diversi Centri fra il 10% e il 50%⁽¹⁰⁾.

Le indicazioni della conferenza sono queste:

1. Le misure di risultato devono essere costruite in modo che l'obiettivo sia commisurato alla probabilità di reale beneficio per il paziente. Più rilevanza dovrebbe essere data al raggiungimento di obiettivi oad azioni cliniche con grandi benefici potenziali su esiti solidi per il paziente (ad esempio, sulla aspettativa di vita, le comorbilità).
2. Le misure di risultato devono essere costruite in modo che la popolazione considerata rifletta le caratteristiche della popolazione che realmente riceverà il beneficio.
3. Le misure di risultato devono motivare al miglioramento della qualità, riducendo al minimo i problemi di sicurezza del paziente e le conseguenze non volute.

Sulla base di queste indicazioni generali, gli autori dell'editoriale propongono di porre il valore di HbA1c a <7.0% come soglia del potenziale sovratrattamento di:

- Persone di età maggiore di 65 anni ad alto rischio di ipoglicemia indicato e definito dalla cartella clinica elettronica (trattamento con insulina e / o sulfonilurea, comorbilità quali insufficienza renale cronica, il deficit cognitivo o la demenza, i disturbi neurologici che possono impedire la capacità di parlare o di rispondere a un evento ipoglicemico, le condizioni

associate a perdita di peso, i disturbi dell'appetito e le condizioni che determinano un alterato metabolismo di farmaci.

- Persone di età maggiore di 75 anni, poiché il rischio di eventi avversi aumenta con l'età.

Un rischio maggiore d'ipoglicemia non equivale necessariamente a trattamento eccessivo, poiché i pazienti con aspettativa di vita lunga potrebbe beneficiare di uno stretto controllo glicemico. Di conseguenza, questa misura di trattamento eccessivo è più appropriata come un segnale d'allarme, un indicatore per la rivalutazione clinica della appropriatezza del trattamento glicemico di un individuo. Anche se potenzialmente utile come misura di miglioramento della qualità, non sarebbe opportuna, come indicatore di qualità o responsabilità, senza ulteriori caratterizzazioni, compresi i tassi di filtrazione glomerulare stimata, l'aspettativa di vita, l'alfabetizzazione sanitaria, le preferenze del paziente, gli episodi di ipoglicemia precedenti, dati che possono non essere disponibili prontamente o uniformemente.

Il segnale di allarme potrebbe essere inserito nelle cartelle elettroniche ed essere disponibile al momento della visita.

La segnalazione non significa l'obbligo di un cambiamento terapeutico, che dovrà essere valutato clinicamente. Si potrebbero operare altri sviluppi di approcci di salute pubblica analoghi a quelli utilizzati per identificare e migliorare il sottotrattamento, anche se lo sviluppo di una indicazione di sovratrattamento non dovrebbe essere interpretato come licenza di ignorare il sottotrattamento e l'inerzia terapeutica, che rimangono i maggiori problemi di qualità della cura⁽¹¹⁾.

La proposta costituisce una ipotesi di facilitazione e misurazione della realizzazione della medicina personalizzata, sempre rivolta all'ottenimento dei migliori risultati possibili per "quel" paziente, in "quel" momento e con i minori rischi iatrogeni.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986; 1993.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westertling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 351:1755-62, 1998.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
4. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 154: 554- 559, 2011.
5. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 365: 2002-2012, 2011.
6. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 167: 1752- 9, 2007.
7. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care* 35:972-975, 2012.
8. Pogach L, Aron D. The other side of quality improvement in diabetes for seniors: a proposal for an overtreatment glycemic measure. *Arch Intern Med* 172: 1510-2, 2012.
9. Le Monografie degli Annali AMD 2011, Anziani con diabete . http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/.
10. Pellegrini M.A. L'epidemia nell'epidemia: L'Anziano diabetico. Introduzione. *Il Giornale di AMD*, 16;S1:3-4, 2013.
11. Braga MF, Casanova A, Teoh H, Gerstein HC, Fitchett DH, Honos G, McFarlane PA, Ur E, Yale JF, Langer A, Goodman SG, Leiter LA. Diabetes Registry to Improve Vascular Events [DRIVE] Investigators. Poor achievement of guidelines-recommended targets in type 2 diabetes: findings from a contemporary prospective cohort study. *Int J Clin Pract* 66:457-64, 2012.



Quale target della pressione arteriosa nei pazienti con diabete ed ipertensione



S. De Cosmo, A. Rauseo, A. Pacilli, A. Palena, R. Viti
s.decosmo@operapadrepio.it

Struttura Complessa di Endocrinologia e Diabetologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

Parole chiave: Target pressori, Diabete mellito, Eventi cardiovascolari, Ipertensione, Terapia antipertensiva

Key words: Blood pressure target, Diabetes mellitus, Cardiovascular events, Hypertension, Antihypertensive Therapy

Il Giornale di AMD, 2013;16:49-54

Riassunto

L'ipertensione arteriosa interessa oltre la metà dei pazienti con diabete mellito. La maggior parte delle linee guida suggerisce di ottenere nei pazienti con diabete ed ipertensione dei valori di pressione sistolica <130 mmHg e di diastolica <80 mmHg, sebbene dati che supportano queste raccomandazioni siano limitati. Diverse evidenze suggeriscono invece che mantenere un valore di pressione sistolica tra 130 e 135 mmHg può essere adeguato. Raggiungere valori di pressione sistolica <130 mmHg, pur se riduce il rischio di ictus, aumenta sensibilmente il rischio di eventi avversi. Per quanto riguarda la pressione diastolica vi sono numerose segnalazioni che valori molto bassi, particolarmente in pazienti con pregresso evento cardiovascolare, aumentano il rischio di mortalità.

La conclusione è che oggi è necessario personalizzare la terapia antipertensiva per privilegiare i vantaggi a fronte dei potenziali eventi avversi.

Summary

Arterial hypertension affects more than half of diabetic patients. Major guidelines recommend to keep, in diabetic patients, a systolic blood pressure (SBP) <130 mmHg and a diastolic blood pressure (DBP) <80 mmHg, although data supporting this suggestion are scarce. Several evidences suggest that in patients with type 2 diabetes mellitus a SBP treatment goal of 130 to 135 mmHg is acceptable. Aiming at SBP levels of 130 mmHg decreases stroke risk, but the risk of serious adverse events may increase with very low BP levels. The results regarding the attained DBP level is somewhat complex, since middle-aged people with diastolic hypertension and pre-existing CVD may have increased CVD mortality if their DBP is lowered drastically to a very low level. The conclusions are that it is important to use a personalized approach in the antihypertensive treatment.

Introduzione

Il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa (IA) sono due problemi sanitari di notevole rilevanza e che si incontrano frequentemente nella pratica clinica. Spesso queste due condizioni coesistono. È noto infatti che l'IA interessa il 70-80% della popolazione diabetica così

come circa il 15% degli ipertesi soffre anche di diabete⁽¹⁾.

Il diabete incrementa di 2-4 volte il rischio di malattia coronarica (MC) rispetto al resto della popolazione e circa il 75-80% dei pazienti diabetici muore per malattia cardiovascolare (CV)⁽²⁾. Anche l'IA è un potente fattore di rischio cardiovascolare; ne deriva che i pazienti che soffrono sia di diabete che di IA hanno un rischio di malattia CV ancora maggiore, da 2 a 4 volte, rispetto ai pazienti con diabete normotesi⁽³⁾. Nei diabetici ipertesi aumenta, inoltre, il rischio di scompenso cardiaco, malattia renale e di altre forme di microangiopatia. Il controllo efficace dell'ipertensione è, quindi, un elemento chiave nella gestione dei pazienti diabetici e negli anni scorsi molti sforzi sono stati fatti per sviluppare diverse strategie terapeutiche atte a ridurre i valori pressori al fine di prevenire il rischio CV. Dati provenienti dagli Stati Uniti documentano come tra gli anni '70 e gli anni '90 la percentuale di pazienti diabetici con pressione arteriosa (PA) non ben controllata si è ridotta: i valori medi di PA sono passati da 135/72 mmHg a 131/69 mmHg come documentato da una recente analisi dello studio NHANES che ha confrontato il periodo 1988-1994 al periodo 2001-2008⁽⁴⁾. La tendenza alla riduzione dei valori medi della PA nei pazienti con diabete è confermata anche da analisi di database europei⁽⁵⁾.

Target pressori nei pazienti con diabete

Diverse importanti linee guida sull'argomento suggeriscono che i target della pressione sistolica e diastolica nei pazienti diabetici debbano essere inferiori a quelli dei pazienti ipertesi non diabetici: <130 mmHg la pressione arteriosa sistolica (PAS) e <80 mmHg la pressione arteriosa diastolica (PAD) (<125/75 mmHg se presente proteinuria >1gr/die)⁽⁶⁻⁷⁾. Tuttavia, i dati a supporto di questo suggerimento sono limitati e quindi ad oggi non è ancora del tutto chiaro quali target pressori siano indicati nei pazienti con diabete.

Il concetto di *lower is better* in riferimento ai valori

della PAS nei pazienti con diabete ed IA deriva da studi epidemiologici come il MRFIT⁽⁸⁾ e l'UKPDS⁽⁹⁾. Sebbene questi studi indicano come nei pazienti diabetici ed ipertesi l'incremento dei valori della PAS, già ad iniziare da valori di 115 mmHg, si associa ad un progressivo e costante incremento del rischio CV, non vi è però supporto derivante da trial clinici alla indicazione di ridurre i valori della PAS <130 mmHg.

Studi che hanno documentato l'efficacia del trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete

I grandi trial che negli anni scorsi hanno valutato i benefici del trattamento dell'IA nei pazienti con diabete, studi peraltro citati da tutte le linee guida internazionali sull'argomento, sono il Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP)⁽¹⁰⁾, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁽¹¹⁾ (Figura 1) e più recentemente The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)⁽¹²⁾ (Figura 1).

Lo studio SHEP ha documentato in pazienti anziani con diabete una significativa riduzione del rischio di eventi CV (34%) e di MC (56%). In questo trial il target della PAS era <160 mmHg se al basale i valori della PAS ≥180 mmHg o ridurre la PAS di 20 mmHg se la PAS al basale era tra 160 e 179 mmHg⁽¹⁰⁾. Lo studio Syst-Eur è stato chiuso anticipatamente visti i significativi vantaggi ottenuti nel gruppo con trattamento attivo laddove si è avuto nei pazienti con diabete una riduzione del 55% della mortalità totale, del 76% della mortalità per cause CV e del 69% degli eventi CV. In questo trial il target della PAS era <150 mmHg⁽¹¹⁾. Lo studio ADVANCE è stato pubblicato circa 10 anni dopo gli studi precedenti

ed ha arruolato solo pazienti con diabete di tipo 2 (DT2). Il trattamento attivo in questo trial è stato ottenuto con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina II (i.e. perindopril) associato ad un diuretico (i.e. indapamide). Nei pazienti del gruppo in trattamento attivo si è registrata una significativa riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 14% e del 18% per la mortalità CV dopo circa 5 anni di follow-up. Anche se nell'ADVANCE non era stato specificato un target della PAS, nel gruppo a trattamento intensivo la PAS media è stata pari a 135 mmHg⁽¹²⁾.

Questi studi hanno quindi chiarito in maniera incontrovertibile i vantaggi associati, in termini di riduzione del rischio CV, al trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete. Credo diano anche qualche iniziale indicazione sui target pressori da raggiungere, anche se non erano stati disegnati per questo motivo.

Studi che hanno confrontato differenti target pressori

Per poter chiarire gli eventuali vantaggi di una terapia antipertensiva più aggressiva nei pazienti con diabete, i primi studi disegnati a questo scopo sono stati l'UKPDS⁽¹³⁾ e l'HOT study⁽¹⁴⁾ che hanno randomizzato i pazienti ipertesi a terapie antipertensive più o meno intensive (Figura 2).

L'UKPDS ha randomizzato pazienti ad un controllo pressorio più (<150/85 mmHg) o meno intensivo (<180/105 mmHg). I valori medi della PA raggiunti sono stati 144/82 mmHg nei pazienti con controllo intensivo e 154/87 mmHg in quelli con controllo meno intensivo, dopo oltre 8 anni di follow-up. Il controllo intensivo, rispetto al controllo standard, ha determinato una riduzione significativa del rischio di ictus del

Studies of BP lowering in patients with hypertension and diabetes: placebo-controlled trials									
Study (publication year)	Mean follow-up (years)	Patients with diabetes (n)	Age at baseline (years)	CVD at baseline (%)	Mean baseline systolic/diastolic BP (mmHg)		Achieved systolic/diastolic BP at the end of study (mmHg)		Outcome and change in relative risk
					Active treatment	Placebo	Active treatment	Placebo	
SHEP (1996) ²⁰	5	583	71	5 (history of MI)	170/77	170/75	146/68 ²¹	155/72 ²¹	CVD events ↓34% CHD events ↓56%
Syst-Eur (1997) ²¹	2	492	70*	35	175/85	175/85	153/78	162/82	Stroke ↓69% Cardiovascular events ↓62%
ADVANCE (2007) ²²	4.3	11,140	66	32	145/81	145/81	136/73	140/73	All-cause mortality ↓14% Cardiovascular-related mortality ↓18%

*Overall Syst-Eur population. Abbreviations: BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.

Cooper-DeHoff, R. M. et al. Nat. Rev. Cardiol. 8, 42-49, 2011

Figura 1.

Studies of BP lowering in patients with hypertension and diabetes: intensive vs less intensive therapy or BP goals									
Study (publication year)	Mean follow-up (years)	Patients with diabetes (n)	Age at baseline (years)	CVD at baseline (%)	Mean baseline systolic/diastolic BP (mmHg)		Achieved systolic/diastolic BP at the end of study (mmHg)		Outcome and change in relative risk
					More Intensive	Less Intensive	More Intensive	Less Intensive	
HOT (1998) ⁹	3.8	1,501	62	-6*	170/105*	170/105*	144/81	148/85	Cardiovascular events ↓51% Cardiovascular-related mortality ↓70%
UKPDS (1998) ¹⁰	8.4	1,148	56	NA	159/94	160/94	144/82	154/87	Diabetes-related death ↓32% Stroke ↓44% Diabetes-related end point ↓24%
ABCD Hypertensive (1998) ¹¹	5.3	470	58	53	156/98	154/98	132/78	138/86	All-cause mortality ↓49%
ABCD Normotensive (2002) ¹²	5.3	480	59	24	135/84	137/84	128/75	137/81	CVD ↓70% (Total strokes n=17)
ACCORD (2010) ¹¹	4.7	4,733	62	30	139/76	139/76	119/64	134/71	Any stroke ↓42% Nonfatal stroke ↓38% (Total strokes n=98)

*Overall HOT population. Abbreviations: BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; NA, not available.

Cooper-DeHoff, R. M. et al. Nat. Rev. Cardiol. 8, 42-49, 2011

Figura 2.

44%, del rischio di morte dovuta al diabete del 32% e di tutti gli *end-points* dovuti al diabete del 24%. Sappiamo che questi benefici non erano più presenti dopo 10 anni dalla chiusura del trial⁽¹³⁾.

Lo studio HOT si è posto invece l'obiettivo di indagare quale dovesse essere il target della PAD per la prevenzione CV e per tale motivo ha reclutato 18.790 pazienti ipertesi di età compresa tra 50 e 80 anni. I pazienti sono stati allocati a tre differenti target di PAD: <90 mmHg, <85 mmHg ed <80 mmHg. L'incidenza più bassa di eventi cardiovascolari maggiori si aveva per valori medi di PAD di 82.6 mmHg mentre il rischio più basso di mortalità a valori di PAD pari a 86.5 mmHg. Nella coorte di pazienti con diabete (n = 1.501), quelli nel gruppo a target ≤80 mmHg hanno avuto una riduzione significativa del rischio di eventi CV del 51% ed una riduzione del rischio di mortalità CV del 70% paragonati a quelli del gruppo con target <90 mmHg. Vi è da notare che i pazienti assegnati al gruppo ≤80 mmHg hanno raggiunto una PA media pari a 140/81 mmHg contro una PA media di 144/85 mmHg del gruppo con target ≤90 mmHg⁽¹⁴⁾.

Più recentemente lo studio ACCORD⁽¹⁵⁾ ha valutato se il controllo pressorio molto stretto, con un target di PAS <120 mmHg, dava dei vantaggi significativi in termini di riduzione del rischio di eventi CV rispetto ad un controllo meno stretto della PAS, ma comunque <140 mmHg. Per questo motivo, 4.733 pazienti tutti con DT2 a rischio di evento CV, sono stati randomizzati a terapia

intensiva con target di PAS <120 mmHg o terapia standard con target <140 mmHg. I valori medi ad un anno della PA sono stati 119/64 mmHg nel gruppo a terapia intensiva e 134/71 mmHg nel gruppo a terapia standard. L'*outcome* primario composto, rappresentato da infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare, non era differente tra i due gruppi con la sola significativa riduzione dell'ictus fatale (41%) e non fatale (37%) nel braccio a trattamento intensivo (Figura 3). Nel gruppo a trattamento intensivo, invece, si registrava una maggiore frequenza di eventi avversi anche gravi attribuiti alla terapia, così come di ipokaliemia e di aumento dei valori della creatinina⁽¹⁵⁾ (Figura 4). È molto probabile quindi che ridurre i valori pressori al di sotto di 130 mmHg, avvicinandosi a 120 mmHg, non aggiunge alcun beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare o di morte rispetto ad un target di PAS al di sotto di 140 mmHg.

A supporto di quanto detto, recentemente è stata pubblicata una meta-analisi di 13 studi, per un totale di 37.736 pazienti, che hanno confrontato gli effetti di una terapia antipertensiva aggressiva (PAS ≤135 mmHg) con quelli della terapia standard (PAS ≤140 mmHg) in pazienti con DT2 o alterata glicemia a digiuno/alterata tolleranza al glucosio⁽¹⁶⁾. I risultati hanno documentato come la terapia intensiva era associata ad una significativa riduzione del 10% di mortalità per tutte le cause, del 17% dell'ictus ed ad un aumento del 20% di eventi avversi, mentre la frequenza di altri *outcome* macro e

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus The ACCORD Study Group

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Intensive Therapy (N = 2363)		Standard Therapy (N = 2371)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of events	%/yr	no. of events	%/yr		
Primary outcome*	208	1.87	237	2.09	0.88 (0.73–1.06)	0.20
Prespecified secondary outcomes						
Nonfatal myocardial infarction	126	1.13	146	1.28	0.87 (0.68–1.10)	0.25
Stroke						
Any	36	0.32	62	0.53	0.59 (0.39–0.89)	0.01
Nonfatal	34	0.30	55	0.47	0.63 (0.41–0.96)	0.03
Death						
From any cause	150	1.28	144	1.19	1.07 (0.85–1.35)	0.55
From cardiovascular cause	60	0.52	58	0.49	1.06 (0.74–1.52)	0.74
Primary outcome plus revascularization or nonfatal heart failure	521	5.10	551	5.31	0.95 (0.84–1.07)	0.40
Major coronary disease event†	253	2.31	270	2.41	0.94 (0.79–1.12)	0.50
Fatal or nonfatal heart failure	83	0.73	90	0.78	0.94 (0.70–1.26)	0.67

* The primary outcome was a composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes.

† Major coronary disease events, as defined in the protocol, included fatal coronary events, nonfatal myocardial infarction, and unstable angina.

The ACCORD Study Group, *N Engl J Med* 2010

Figura 3.

micro vascolari (cardiaci, renali e retinici) non erano diversi. Un trattamento ancora più intensivo (PAS ≤ 130 mmHg) era associato solo ad un'ulteriore riduzione dell'ictus ma non di altri eventi. Tuttavia, per questi ultimi valori di pressione vi era un incremento del 40% degli eventi avversi gravi. Gli autori concludevano che in pazienti con DT2 o alterata glicemia a digiuno/alterata tolleranza al glucosio un target di PAS compreso tra 130-135 è accettabile in termini rischio/beneficio, mentre per valori più bassi (PAS < 130 mmHg), pur a fronte di una ulteriore riduzione del rischio di ictus, vi era un notevole incremento di eventi avversi gravi.

Una precedente meta-analisi di Reboldi et al. che aveva analizzato 31 studi per un totale di 73.913 pazienti con diabete, aveva ottenuto risultati simili documentando come il trattamento più aggressivo riduce significativamente (39%) il rischio di ictus, non quello dell'infarto del miocardio⁽¹⁷⁾.

Ulteriori informazioni su questo argomento derivano da altri due studi, l'Irbesartan Diabetic Nephro-

pathy Trial (IDNT)⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ e l'International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)⁽²⁰⁻²¹⁾. Lo studio IDNT ha studiato pazienti diabetici con danno renale iniziale. La progressiva riduzione della PAS fino a 120 mmHg era associata ad una progressiva riduzione di mortalità CV e scompenso cardiaco ma non di infarto del miocardio. Quando i pazienti sono stati stratificati per valori di PAS $> (n=1.537)$ o ≤ 120 mmHg ($n=53$) si registrava un aumento significativo del rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità CV nel gruppo di pazienti con PAS ≤ 120 mmHg. Un trend all'incremento di eventi CV si aveva anche per valori di PAD < 85 mmHg. Peraltro nel gruppo di pazienti con PAS ≤ 120 mmHg si aveva anche una maggior percentuale di pazienti che all'ingresso nello studio avevano una storia di eventi CV. Ulteriore informazione su questo argomento, e cioè sul ruolo che un pregresso evento CV può avere sull'efficacia del controllo pressorio, deriva anche dallo studio INVEST. Cooper-DeHoff et al hanno infatti studiato un sottogruppo di 6.400 pazienti, con diabete e MC, dei 22.576 arruola-

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD)

Renal parameters after randomization

Variable	Intensive Therapy (N = 2362)	Standard Therapy (N = 2371)	P Value
End-stage renal disease or need for dialysis	59 (2.5)	58 (2.4)	0.93
Elevation in serum creatinine			
>1.5 mg/dl in men	304 (12.9)	199 (8.4)	<0.001
>1.3 mg/dl in women	257 (10.9)	168 (7.1)	<0.001
Estimated GFR <30 ml/min/1.73 m ²	99 (4.2)	52 (2.2)	<0.001
Serum creatinine — mg/dl	1.1±0.4	1.0±0.5	<0.001
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²	74.8±25.0	80.6±24.8	<0.001
Ratio of urinary albumin (mg) to creatinine (g)			
Median	12.6	14.9	
Interquartile range	6.4–41.7	7.0–56.8	
Microalbuminuria — no./total no. (%)	656/2174 (30.2)	712/2205 (32.3)	0.13
Macroalbuminuria — no./total no. (%)	143/2174 (6.6)	192/2205 (8.7)	0.009

The ACCORD Study Group, N Engl J Med 2010

Figura 4.

ti nello studio INVEST. I pazienti, trattati con l'obiettivo di raggiungere valori di PAS <130 mmHg e PAD <85 mmHg, sono stati successivamente stratificati in base ai valori di PAS effettivamente raggiunti in tre gruppi: in stretto controllo <130 mmHg, controllo usuale <140 mmHg e pazienti non controllati >140 mmHg. Mentre i pazienti del gruppo non controllato avevano una frequenza dell'*end-point* primario cardiovascolare superiore agli altri gruppi, non vi era differenza significativa tra i gruppi in stretto controllo pressorio o in controllo usuale. Gli autori quindi concludevano che non era necessario nei pazienti diabetici e MC ottenere uno stretto controllo pressorio.

Il percorso che si è avuto nelle ultime due decadi circa i suggerimenti dei target pressori nei pazienti con diabete è illustrato dalla referenza n.22. Emerge come, a fronte di una univocità dei suggerimenti degli ultimi anni di target pressorio <130/80 mmHg, le evidenze a supporto di questi suggerimenti sono scarsi, tanto che la rivisitazione delle linee guida europee del 2009 afferma che l'inizio della terapia antipertensiva farmacologica nei pazienti diabetici con PA 'alta normale' non è attualmente supportata da studi prospettici⁽²³⁾. Gli autori raccomandano di iniziare il trattamento in pazienti diabetici con PA "alta normale" solo se sono presenti danni d'organo subclinici (in particolare microalbuminuria o

proteinuria), suggerendo target meno ambiziosi ma più sicuri: 130 - 139 mmHg per la PAS ed 80 - 85 mmHg per la PAD, rispettivamente.

La curva J

Sicuramente il rapporto tra controllo della pressione arteriosa e l'*outcome* CV a forma di J è un argomento molto discusso. Diversi studi hanno riportato che una pressione arteriosa, soprattutto diastolica, molto bassa aumenta il rischio di eventi CV, inclusa la mortalità. Una meta-analisi pubblicata circa 20 anni fa non confermava questo tipo di relazione anche se guardando solo il rapporto tra PAD ed eventi cardiaci si confermava una curva J, particolarmente tra quei pazienti che avevano avuto un evento CV⁽²⁴⁾. I dati dello studio HOT non confermano questo tipo di rapporto, anche se vi è da notare che solo il 6% della popolazione arruolata in questo trial aveva all'ingresso dello studio una malattia CV e quindi un basso rischio di eventi⁽¹⁴⁾. D'altra parte lo studio INVEST che, come sopra ricordato, ha arruolato solo pazienti con MC ha mostrato una curva a forma di J tra controllo pressorio ed eventi CV; tale tipo di relazione è confermata anche nello studio IDNT. In questo ultimo trial infatti i ricercatori hanno riportato una forte relazione a forma di J tra valori della PAD e l'incremento del rischio di infarto del miocardio⁽¹⁹⁾. Infine,

nel recente studio VADT⁽²⁵⁾ dove 1.791 pazienti con DT2 ed ipertensione hanno ricevuto un trattamento antiipertensivo con l'obiettivo di mantenere i valori pressori < 130/80 mmHg, gli autori hanno documentato come sia valori di PAS \geq 140 mmHg che valori della PAD \leq 70 mmHg erano associati ad un significativo aumento del rischio CV. Le conclusioni di questa osservazione indicano che, accanto alla necessità del trattamento della PAS quando questa supera i 140 mmHg, l'incremento di eventi per valori di PAD <70 mmHg suggerisce cautela e quindi di evitare il raggiungimento di tali valori pressori.

Conclusioni

Sulla base di evidenze disponibili, è certamente cruciale suggerire il controllo della pressione arteriosa nella gestione clinica dei pazienti con diabete, al fine di proteggerli dal rischio CV. Non vi sono invece evidenze sufficienti prodotte dai trial clinici condotti anche negli ultimi anni per consigliare un target di controllo della PA <130/80 mmHg, come invece fanno le attuali linee guida⁽⁶⁻⁷⁾. Un attenta e completa valutazione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente diabetico ed iperteso è consigliata al fine di individualizzare al massimo anche la terapia antiipertensiva, compresi i target di controllo dei vari fattori di rischio da suggerire.

BIBLIOGRAFIA

- Tarnow L et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 17:1247-51, 1994.
- Kannel WB et al. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am. Heart J.* 121:1268-1273, 1991.
- Creager M. A. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 108:1527-1532, 2003.
- Wang J et al. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988 - 2008. *Diabetes Care*. 34:1579-81, 2011.
- Nilsson PM et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes - Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 20:348-54, 2011.
- Mancia G et al. 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*. 25:1105-87, 2007.
- Chobanian AV et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42:1206-52, 2003.
- Stamler J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 16:434-444, 1993.
- Adler AI et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 321:412-419, 2000.
- Curb JD et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276:1886-92, 1996.
- Tuomilehto J et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 340:677-84, 1999.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 370:829-840, 2007.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 317:703-713, 1998.
- Hansson L et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 351:1755-1762, 1998.
- ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 362:1575-1585, 2010.
- Bangalore S et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 123:2799-2810, 2011.
- Reboldi G et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 29:1253-69, 2011.
- Lewis E J et al. Renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 345:851-860, 2001.
- Berl T et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J. Am. Soc. Nephrol*. 16:2170-2179, 2005.
- Pepine C J et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 290:2805-2816, 2003.
- Cooper-DeHoff R M et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 304, 61-68, 2010.
- Cooper-DeHoff R. M. et al. Blood pressure lowering in patients with diabetes—one level might not fit all *Nat. Rev. Cardiol*. 8:42-49, 2011.
- Mancia G et al. Reappraisal of guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 27:2121-58, 2009.
- Farnett L et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAM*. 265:489-495, 1991.
- Anderson RJ et al. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 34:34-8, 2011.

Come si valuta la funzione renale?



M. Postorino, E. Alessi, E. Dal Moro, D. Mannino
postorino@ibim.cnr.it

U O Diabetologia ed Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

Parole chiave: Funzione renale, VFG, Insufficienza renale
Key words: Renal Function, GFR, Kidney Failure

Il Giornale di AMD, 2013;16:55-61

Riassunto

I reni hanno la funzione di mantenere l'omeostasi corporea regolando l'escrezione di liquidi e soluti del nostro organismo. La loro funzione si valuta determinando il volume del filtrato glomerulare (VFG) che misura il quantitativo di preurina che si forma nei glomeruli renali. Sebbene il rene possa compensare la riduzione della massa nefronica funzionante attivando meccanismi di iperfiltrazione, il VFG è un indice affidabile della funzionalità renale e tutte le stadiazioni della malattia renale cronica si basano su di esso. Questo può essere misurato in maniera diretta infondendo particolari sostanze e misurandone la escrezione urinaria in un determinato intervallo di tempo, ma il metodo più diffuso, per la sua semplicità di esecuzione, è la clearance della creatinina. Vista la difficoltà ad ottenere raccolte urinarie adeguate e considerato che in particolari condizioni la creatinina è parzialmente secreta anche a livello tubulare, essa è affiancata, o addirittura sostituita, nella pratica clinica da alcune formule come quella di Cockcroft e Gault, e le più recenti ed affidabili formule MDRD e CKD-EPI. Queste formule consentono una accurata stima del VFG e permettono di prendere adeguate decisioni terapeutiche con metodologie più semplici rispetto alla valutazione della clearance della creatinina. Esse presentano tuttavia dei limiti in particolari popolazioni (come ad esempio nelle gestanti) in cui è più corretta la misura diretta della clearance della creatinina.

Summary

Kidneys maintain homeostasis regulating the excretion of liquids and solutes of our organism. Their function is quantified by the volume of glomerular filtration rate (GFR) which constitutes the quantity of preurin produced in renal glomeruli. Although kidneys can compensate the reduction of the functioning nephron mass activating the hyperfiltration mechanisms, still GFR is a reliable renal function index; furthermore all chronic renal diseases staging are based on it. The GFR can be measured directly infusing particular substances, but the most popular method is the Creatinine clearance measurement. Since it's always difficult in clinical practice obtaining adequate 24 hours urine collection, this is accompanied, or even replaced, by some formulas such as the Cockcroft and Gault and MDRD and recently from the most reliable CKD-EPI one. These formulas allow accurate estimates of GFR thus allowing physicians to take more appropriate, rapid and easier therapeutic decisions in evaluating renal function than Creatinine clearance. These formulas

are not reliable in particularly populations (pregnant women etc.), whereas Creatinine clearance must be directly measured.

La valutazione della funzione renale sta assumendo crescente importanza alla luce del fatto che è ormai certo che la malattia renale cronica sia molto più frequente di quanto si ritenesse in passato e che essa sia anche un predittore indipendente di rischio cardiovascolare. Essa inoltre espone il paziente al rischio di numerose complicanze (iperpotassiemia, acidosi ed altri squilibri idro-elettrolitici, dell'equilibrio acido-base, anemia, danni ossei ecc..) che, se il danno renale viene tempestivamente identificato, possono essere prevenute o trattate con successo. Infine la valutazione della funzionalità renale è necessaria per rimodulare il dosaggio di alcuni farmaci o evitarne l'uso al fine di proteggere il paziente da pericolosi effetti collaterali. Valutare la funzione renale è semplice, ma sono necessari alcuni accorgimenti che passano attraverso la conoscenza di alcuni presupposti. Scopo di questo lavoro è quello di analizzare questi presupposti e riportare i diversi metodi di valutazione della funzione renale confrontandoli fra loro per rilevare la loro applicabilità ed i loro limiti.

I reni: cenni di morfologia e fisiologia

I reni hanno funzione di organo escretore ed endocrino; la prima di queste funzioni è finalizzata a eliminare i prodotti terminali del metabolismo e mantenere costante la composizione dei fluidi extracellulari mediante la modulazione della escrezione di acqua e soluti. L'unità fondamentale preposta a tale compito è il nefrone. Ognuno dei nostri reni contiene 1-1.3 milioni di nefroni (figura 1) ed ognuno di essi è costituito da un glomerulo (un flocculo di capillari interposto fra arteriola afferente ed efferente) ed una serie di tubuli la cui parete è costituita da uno strato lineare di cellule. I glomeruli hanno una collocazione più superficiale trovandosi nella corticale renale (e ciò giustifica il reperto ecografico di assottigliamento ed ipercogenicità corticale nelle malattie renali croniche in cui i glomeruli vanno incontro a sclerosi), mentre i tubuli si approfondano nella regione midollare.

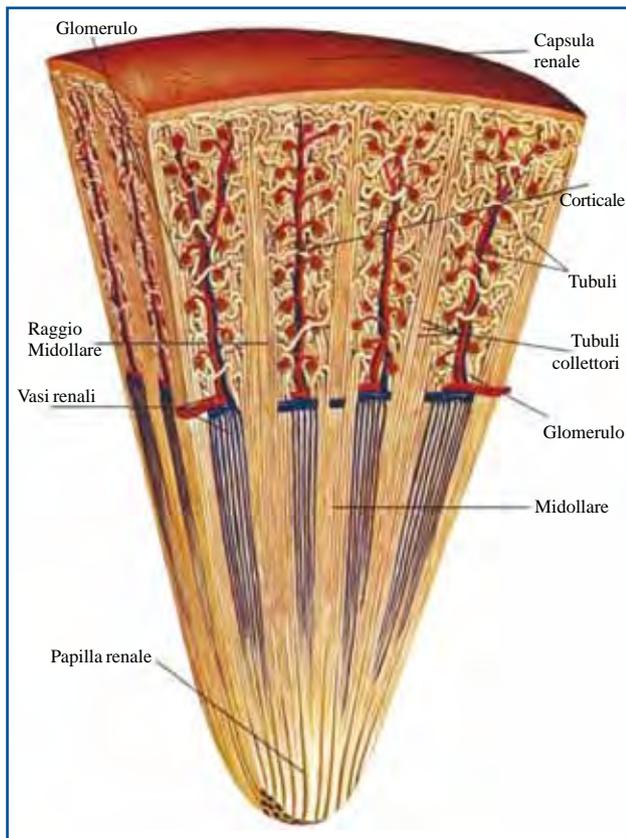


Figura 1. Struttura del rene normale.

Il passo iniziale del processo di escrezione è la formazione, nel glomerulo, del filtrato glomerulare la cui composizione e volume vengono poi modificati nel sistema tubulare. Il **volume del filtrato glomerulare (VFG)** dipende da numerosi fattori, fra i quali i più importanti sono età, sesso e massa corporea, ed è approssimativamente 130 - 120 ml/min/1.73m², rispettivamente nel maschio e nella femmina, con ampie variazioni individuali⁽¹⁾ ed esso si riduce progressivamente con l'avanzare dell'età⁽²⁾.

In condizioni fisiologiche solo una parte dei nefroni è attiva, mentre altri rimangono "di riserva" costituendo quella che si definisce "riserva renale". Considerato che uno degli elementi più importanti nel determinismo del VFG è la superficie filtrante, vale a dire la superficie dei capillari contenuti nei glomeruli attivi⁽³⁾, si comprende come il rene, grazie alla riserva renale possa adattarsi a situazioni patologiche attivando, in caso di riduzione della massa nefronica, un numero crescente dei nefroni "di riserva". Questo avviene, ad esempio, in caso di nefrectomia unilaterale e in tale condizione il rene superstito mantiene una funzione renale globalmente normale attivando i nefroni "di riserva". Questa capacità di "adattamento" giustifica anche il fatto che il VFG, pur quantificando la funzione dei reni, non sia un indice della massa nefronica.

In altri termini, se seguiamo nel tempo un paziente con un danno renale, e il suo VFG rimane stabile, ciò non significa che il danno non stia evolvendo (cioè che la massa nefronica si riduca), in quanto il rene in tali condizioni attiva la sua riserva e con questa sopprime ai glomeruli che perdono funzione per la malattia renale e in tal modo il VFG rimane (almeno nel breve termine) invariato.

La riserva renale è un meccanismo di compenso estremamente importante, pertanto un paziente con VFG ridotto, che di conseguenza ha una riserva renale ridotta, ha scarse possibilità di adattamento a condizioni avverse (ad esempio disidratazione, malattie infettive ecc..) e in tali condizioni la funzione renale può acutamente peggiorare. Per questo motivo in questi pazienti qualsiasi scelta terapeutica deve tenere conto non solo della situazione attuale, ma anche del fatto che in tali condizioni le probabilità di un peggioramento acuto della funzione renale sono maggiori rispetto a pazienti con normale funzione renale.

Gli stadi della malattia renale

Il volume del filtrato glomerulare (VFG) è il più importante indice quantitativo della funzione renale e su di esso si basano tutte le classificazioni di danno renale.

Recentemente si è accertato che valori di VFG superiori alla norma sono indizio di una condizione di iperfiltrazione glomerulare. Questa condizione è frequente nei soggetti diabetici (anche in condizioni di prediabete), nei soggetti ipertesi ed in quelli obesi⁽⁴⁾ e spesso si associa a microalbuminuria che è un indicatore di danno renale. L'iperfiltrazione nel lungo termine determina un danno renale causando glomerulo sclerosi; e a comprova di ciò nei soggetti diabetici di norma ad una fase di iperfiltrazione segue molto spesso una riduzione progressiva del VFG parallelamente ad un aumento della microalbuminuria⁽⁴⁾ e pertanto essa va inquadrata e opportunamente trattata, ciò tuttavia esula dalle finalità di questo lavoro.

La National Kidney Foundation ha stabilito da molti anni un criterio di classificazione della malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) che, con modifiche marginali, è stato poi adottato da quasi tutte le altre società scientifiche. Esso si basa sul VFG affiancato, solo per lo stadio più iniziale, da dati strumentali e laboratoristici di danno renale⁽⁵⁾. In base a questa classificazione la malattia renale cronica ha 5 stadi (tabella 1). I valori di VFG che definiscono ogni stadio non sono arbitrari, ma ad ogni range di VFG (quindi ad ogni stadio) si associa un diverso livello di rischio cardiovascolare e/o di probabilità di complicanze⁽⁵⁾.

Recentemente la conferenza del KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome)⁽⁶⁾ ha emanato linee guida che prevedono lo sdoppiamento dello stadio 3 della CKD, insufficienza renale moderata, in 3a (VFG 45-59 lieve-moderata) e 3b (VFG 30-44 moderato-severa).

Tabella 1. Classificazione della malattia renale cronica secondo le linee guida KDOQI.

Stadio (classe)	Descrizione	VFG (ml/min/1.73m ²)
1	Danno renale con VFG normale *	≥90
2	Danno renale con modesta riduzione del VFG	89 -60
3**	Moderata riduzione del VFG	59 - 30
4	Severa riduzione del VFG	29 - 15
5	Danno renale terminale	<15 o dialisi

*Il danno renale è definito dalla presenza di anomalie o indicatori di danno renale in esami ematici, urinari o di diagnostica per immagini.

**Questo stadio è stato ulteriormente suddiviso in stadio 3a (VFG 59-45) e 3b (VFG 44-30) nelle linee guida NICE.

Questa modifica è giustificata dal fatto che nei pazienti in stadio 3a il rischio cardiovascolare globale è simile a quelli nello stadio 2, mentre nel 3b vi è un aumento del rischio tanto importante rispetto allo stadio precedente da meritare una classificazione separata. Questa nuova classificazione è particolarmente importante in quanto l'uso di alcuni farmaci (fra cui la Metformina), genericamente controindicati nella insufficienza renale moderata (stadio 3), è in corso di valutazione nello stadio 3a e non è escluso che in un prossimo futuro i pazienti con VFG 45-59 ml/min/1.73 m² potranno essere assimilati, riguardo la prescrizione di tali farmaci, a quelli con malattia renale stadio 2 (VFG 90-60 ml/min/1.73 m²).

Come si valuta il VFG?

Esistono diversi metodi per la valutazione, diretta o indiretta, del VFG. Riportiamo di seguito quelli più frequentemente usati, considerando tuttavia che alcuni di essi (ad esempio le misure dirette) hanno prevalentemente valenza scientifica e sperimentale e raramente vengono usati per motivi clinici.

Misure dirette (le Clearance di sostanze esogene)

Il VFG si misura in maniera diretta infondendo una sostanza che filtri liberamente nel glomerulo, non venga né riassorbita né secreta a livello tubulare e non venga eliminata attraverso altre vie⁽⁷⁾. Diverse sostanze hanno queste caratteristiche (oltre ovviamente quelle di innocuità, assenza di legame proteico ecc) e fra queste le più utilizzate sono **l'Inulina, lo iotalamato e lo Ioexolo**. Le prime due sostanze danno valori di VFG più accurati, ma la terza è di più facile reperimento e utilizzo. Per tali motivi la clearance dello Ioexolo è entrata nella pratica clinica nei casi in cui sia richiesta una accurata valutazione del VFG, mentre inulina e iotalamato si utilizzano prevalentemente come "golden standard" in lavori che valutano la accuratezza di altri metodi di valutazione del VFG come le formule di calcolo (vedi sotto). Tutte queste sostanze vengono infuse per via endovenosa e successivamente dosate con metodiche specifiche (per

lo più HPLC) in prelievi ematici ed urinari effettuati a definiti intervalli di tempo.

È evidente che le difficoltà connesse alla necessità di somministrazione di sostanze esogene, quelle relative ai prelievi da effettuarsi più volte a distanza di tempo (il protocollo dell'inulina prevede anche la cateterizzazione vescicale per ottenere campioni urinari a precisi intervalli di tempo) e le difficoltà legate alle metodiche di dosaggio non alla portata di tutti i laboratori, fanno sì che la misura diretta del VFG abbia un uso limitato nella normale pratica clinica e si riservi agli studi clinici o ai rari casi in cui sia necessaria una misura molto accurata del VFG.

La creatinina e la sua clearance come stima della funzione renale

Considerate le difficoltà pratiche che si incontrano nella misurazione diretta del VFG di norma esso si stima utilizzando sostanze endogene e, prima fra tutte, la creatinina. Questa sostanza, prodotta dai muscoli, ha livelli ematici stabili nel breve periodo e i suoi livelli cambiano, indipendentemente dalla funzione renale, solo se varia il volume della massa muscolare (cosa che di norma avviene lentamente) o in poche altre condizioni peraltro poco frequenti.

La standardizzazione del dosaggio della creatinina. I kit per il dosaggio della creatinina in commercio sono numerosi e, purtroppo, molti di essi sono calibrati in modo differente. Ciò comporta che in uno stesso campione la misurazione della creatinina in due diversi laboratori (che usano kit diversi) può dare valori largamente differenti. A conferma di ciò un recente studio⁽⁸⁾ eseguito su 5000 campioni di siero ha rilevato che la creatinina dosata in trenta diversi laboratori, variava di oltre il 40% (da 0.85 a 1.21 mg/dl in media).

Questo significa che nella nostra pratica giornaliera un paziente può presentare valori variabili di creatinemia (ad esempio in aumento), per il solo motivo che ha cambiato laboratorio. Per evitare questa variabilità sono da tempo raccomandati sistemi di calibrazione del dosaggio della creatinemia che usano un unico standard: la creatinina misurata con la Isotope dilution mass spectrometry, IDMS. I metodi così standardizzati si chiamano **metodi tracciabili IDMS** e danno valori di creatinemia inferiori ai metodi non standardizzati. La corrispondenza dei valori di creatinina valutata con i due metodi può essere calcolata con la formula in appendice 1. Ad evitare errori di valutazione clinica sarebbe opportuno che ogni laboratorio riportasse lo standard di calibrazione della creatinina utilizzato e che, almeno nelle strutture ospedaliere, il metodo di dosaggio seguisse gli standard più largamente accettati (tracciabili IDMS).

La creatinina come elemento di valutazione della funzione renale. Tutti sanno che il rapporto fra creatinemia e funzione renale è inverso: al diminuire della funzione renale aumenta la creatinina. Tuttavia (e questo elemento induce spesso il clinico in errore) il rapporto fra

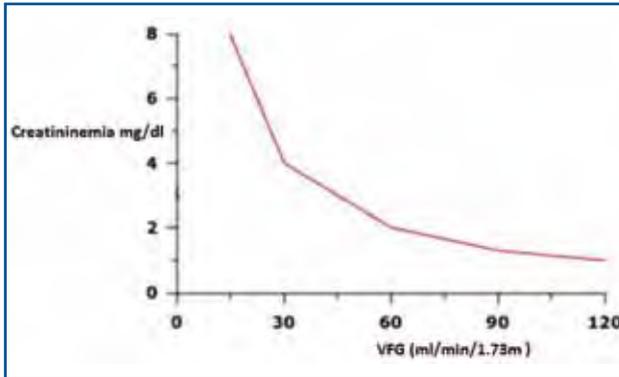


Figura 2. Rapporto fra Creatininemia e Volume del filtrato glomerulare (i valori sono da considerarsi indicativi).

creatinina e funzione renale (intesa come VFG) non è lineare, ma esponenziale (figura 2). In altri termini, quando la funzione renale è conservata o solo modestamente compromessa, ad un incremento modesto della creatininemia corrisponde una notevole riduzione della funzione renale, mentre negli stati più avanzati della malattia renale ad un incremento più consistente della creatininemia corrispondono piccole riduzioni del VFG. Ciò avviene perché la creatinina è liberamente filtrata a livello glomerulare, ma viene anche parzialmente secreta a livello tubulare. Tale secrezione è quantitativamente modesta con una funzione renale normale, ma aumenta man mano che la creatininemia aumenta (proprio per compensarne, l'aumento) e il processo si satura quando la creatininemia è intorno 2 mg %⁽⁷⁾.

Si comprende quindi perché, se la funzione renale è normale o poco compromessa, ad importanti riduzioni del VFG corrispondono piccoli incrementi della creatininemia (il rene contrasta, compensa, l'aumento della creatinina aumentando la secrezione tubulare), ma quando la creatininemia raggiunge valori di circa 2 mg/dl il processo compensativo di secrezione tubulare è saturato e quindi al diminuire della funzione renale la creatinina aumenta in maniera molto più diretta e consistente. Questo spiega anche perché l'impennata visibile nella curva in figura 2 inizia a valori di 2mg/dl di creatinina

I limiti della creatininemia: la creatininemia da sola non si può considerare un buon indice assoluto di funzione renale perché i suoi livelli sono differenti in ragione delle masse muscolari dell'individuo. In altri termini: nell'organismo fra creatinina prodotta ed eliminata si raggiunge

Tabella 2. Principali farmaci che possono aumentare i livelli di creatininemia.

Farmaco	Meccanismo
Trimetoprim	Inibizione competitiva della secrezione tubulare
Cimetidina, ranitidina, famotidina	Inibizione competitiva della secrezione tubulare
Tenofovir	Non chiaro (filtrazione glomerulare o secrezione tubulare)

un equilibrio che fa sì che i valori di creatininemia rimangano stabili. Essi tuttavia sono tanto più elevati quanto maggiore è la massa muscolare. Pertanto una creatinina di 1.2 mg% in un soggetto giovane e muscoloso può essere del tutto normale, mentre non lo è sicuramente in un anziano con scarse masse muscolari.

Per normalizzare il dato della creatininemia rendendolo indipendente dal volume delle masse muscolari si usa dosare la creatinina eliminata con le urine e calcolare il VFG con la clearance della creatinina.

La clearance della creatinina (ClCr) è il più antico e noto metodo di dosaggio del VFG. La formula di calcolo è riportata in appendice 1. Essa utilizza la creatininuria dosata sulla raccolta urinaria delle 24 ore per ridurre gli errori dovuti ad incompleto svuotamento vescicale ed a variazioni giorno/notte.

È importante osservare che i valori di clearance della creatinina che ci pervengono dal laboratorio sono riferiti alla superficie corporea dell'individuo e, in individui che si discostano molto dalla superficie corporea media (1.73 m²) essi dovrebbero essere normalizzati per la superficie corporea standard (per la formula vedi appendice 1)

I limiti della ClCr: La clearance della creatinina sovrastima il VFG a causa del fatto che essa è secreta a livello tubulare e, considerato che la secrezione aumenta nell'insufficienza renale, la sovrastima è tanto maggiore quanto più la creatinina è elevata. La percentuale di sovrastima è in media è del 10 - 20%. Le ricadute pratiche di questa sovrastima sono evidenti se si pensa ad esempio che un paziente con 80 ml/min di creatininemia, può avere in realtà meno di 65 di VFG.

Altri fattori possono interferire con la ClCr, ma, anche se può apparire strano, il limite più importante della ClCr come stima del VFG, è il fatto che essa richiede una raccolta delle urine delle 24 ore⁽⁷⁾. La raccolta delle urine delle 24 ore, sebbene apparentemente sia una procedura semplice, molto frequentemente è incompleta vuoi per difficoltà a svuotare completamente la vescica che per errori nella esecuzione (minzioni non raccolte). In tal caso la ClCr da valori falsamente bassi. Per rilevare questo errore esistono due metodi

Confrontare la creatininuria delle 24 ore in mg/die con quella teoricamente prevista per il paziente (20-25 mg per kg di peso corporeo, fino 50 anni, poi in progressiva riduzione con il passare degli anni, per la riduzione della massa muscolare, fino 10 mg/kg all'età di 90 anni). Se la creatininuria delle 24 ore è inferiore a 800-1000 mg/24 ore, la raccolta è verosimilmente incompleta

Confrontare la ClCr con il VFG calcolato con le formule sotto riportate. Se la ClCr è molto inferiore al VFG calcolato la raccolta è errata.

Gli errori nella raccolta urinaria, specie nelle persone anziane, sono così frequenti che, anche grazie all'affinamento delle formule di calcolo del VFG, queste hanno progressivamente sostituito la ClCr nella valutazione del VFG.

Le formule per il calcolo del filtrato glomerulare (per le formule in esteso vedi appendice 1)

Le formule per il calcolo del VFG consentono di calcolare il volume del filtrato glomerulare sulla base della creatinemia e di altre variabili antropometriche e demografiche, tenendo conto di fattori fisiologici non altrimenti valutabili, come la secrezione e/o il riassorbimento tubulare della creatinina e, non richiedendo raccolta urinaria, sono di facile applicazione.

Le formule più comunemente utilizzate nei pazienti adulti sono la formula di Cockcroft-Gault, la più recente Modification Diet in Renal Disease (MDRD) e l'ultima in ordine di tempo che è la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI.

La formula di Cockcroft-Gault⁽⁹⁾ è, in ordine di tempo la prima pubblicata e data ormai di oltre 35 anni.

Essa è stata validata in ampi studi e correntemente usata per molti anni. Tuttavia essa presenta alcuni limiti ed il principale è che assume che il VFG aumenti all'aumentare del peso corporeo (nella formula, in appendice 1 il peso è al numeratore della frazione di calcolo). Questo assunto parte dal presupposto che all'aumentare del peso aumenti la massa muscolare e quindi la produzione di creatinina. Di fatto ciò non sempre è vero in quanto spesso all'aumentare del peso corrisponde un aumento della massa grassa, mentre la massa magra (i muscoli che producono creatinina) rimane invariata. Quindi per una valutazione corretta della ClCr con questa formula bisognerebbe preventivamente calcolare la massa magra⁽¹⁰⁾ cosa che normalmente non si esegue e di conseguenza formula di Cockcroft-Gault che utilizza come elemento di calcolo il peso corporeo sovrastima ampiamente la clearance della creatinina in soggetti con BMI oltre 30 ed in tali casi può generare una misclassificazione anche grave facendo etichettare come funzione renale nella norma pazienti con funzione renale ridotta⁽¹¹⁾.

La formula MDRD. Nel 1999, Levey e coll, basandosi sui dati di oltre 1600 pazienti inseriti nello studio MDRD hanno definito una formula che, tenendo conto, oltre che della creatinina, dell'età, sesso e razza del paziente, consente di calcolare il VFG⁽¹²⁾. Questa formula è stata confrontata con la formula di Cockcroft-Gault⁽¹¹⁾ risultando molto più accurata di questa nel predire il VFG misurato con la clearance dell'inulina.

Nella formula (appendice 1) vi è da notare che la costante 175 si usa quando la creatinemia è dosata con metodo standardizzato (IDMS tracciabile), per gli altri metodi (non standardizzati) tale fattore di moltiplicazione è 186. Le due formule vengono comunemente dette MDRD175 per creatinina IDMS ed MDRD186 per creatinina non IDMS.

Questa formula è stata applicata in numerosi studi, sia al fine di validarla confrontandola con le clearance direttamente misurate (inulina, iohexolo ecc), sia al fine di confrontarla con la Cockcroft-Gault in specifiche popolazioni (obesi ecc.). In particolare la formula MDRD è stata applicata in pazienti diabetici tipo 1⁽¹³⁾ e

tipo 2⁽¹⁴⁾. In questi studi tale formula, confrontata con il VFG misurato con clearance dello Iotalamato, si è dimostrata particolarmente accurata e molto più precisa della Cockcroft-Gault. Gli studi concludono che la formula MDRD ha una predittività decisamente migliore della precedente che pertanto non andrebbe più usata.

Fra i limiti della formula MDRD vi è il fatto che essa, in ampie metanalisi ha dimostrato di sottostimare, fino al 15%⁽¹⁵⁾, il VFG in soggetti con funzione renale normale facendo classificare con funzione renale ridotta soggetti che al contrario avevano una funzione renale, misurata in maniera diretta, di tutto normale. Per superare questo problema è stata recentemente studiata una nuova formula che corregge parzialmente l'errore: la formula CKD-EPI

La formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁽¹⁵⁾ è stata sviluppata utilizzando i dati provenienti da 10 studi e validata con i dati di ulteriori 16 studi effettuati in pazienti con un ampio range di valori di filtrato glomerulare. Essa (vedi appendice 1), è decisamente complessa, tuttavia esistono numerosi calcolatori sia on line che scaricabili su personal computer che rendono il suo calcolo immediato. È da notare che, nonostante una maggiore complessità, questa formula usa gli stessi parametri di calcolo della formula MDRD.

Questa formula è stata creata con l'obiettivo di fornire una valutazione del VFG più accurata rispetto alle precedenti nei soggetti con funzione renale normale o solo lievemente ridotta (cioè fra 90 e 60 ml/min/1.73m²) ed ha dimostrato di aver raggiunto tale scopo fornendo in questi soggetti un valore più vicino a quello del VFG misurato con metodica diretta rispetto alla formula MDRD⁽¹⁹⁾. La formula CKD-EPI in soggetti con VFG>60 ml/min/1.73m² fornisce valori di VFG significativamente superiori a quelli ottenuti con formula MDRD e per questo in ampi studi di popolazione, ad esempio nei 16.000 soggetti partecipanti allo studio NHANES⁽¹⁶⁾, utilizzando la CKD-EPI al posto della MDRD la percentuale di soggetti con insufficienza renale scende significativamente (dal 13 all'11.5%).

È noto che l'insufficienza renale è un predittore di rischio cardiovascolare (CV) ed esso aumenta in maniera lineare al ridursi della funzione renale. Quindi una formula che calcola in VFG è tanto più accurata quanto più è capace di predire il rischio CV ad esso associato.

Per un confronto testa a testa fra le formule CKD-EPI e MDRD riguardo alla loro capacità di predire il rischio CV associato all'insufficienza renale, esse sono state applicate retrospettivamente ai 14.000 partecipanti allo studio ARIC⁽¹⁷⁾. Il 44% dei soggetti classificati come pazienti con insufficienza renale con formula MDRD, ricalcolando il VFG con formula CKD-EPI, sono stati riclassificati come normofunzione. Questi soggetti avevano un rischio CV identico a quello della popolazione generale con funzione renale normale. Pertanto lo studio conclude che la formula CKD-EPI predicendo

il rischio CV associato all'insufficienza renale meglio della MDRD è più corretta di questa nel classificare i pazienti con malattia renale cronica. La migliore predittività del rischio cardiovascolare da parte della formula CKD-EPI rispetto alla MDRD è stata confermata anche in un ampio gruppo di soggetti diabetici inclusi in un recente studio e seguiti per oltre 6 anni⁽¹⁸⁾.

Altri studi che effettuano un confronto diretto fra le due formule più recenti confermano che la CKD-EPI da una migliore stima della funzione renale soprattutto nei pazienti con funzione renale fra 60 e 90 ml/min⁽¹⁹⁾.

Infine, anche se recentemente si sono accumulate evidenze che la formula CKD-EPI si dimostri più accurata nei soggetti non diabetici rispetto ai diabetici di tipo 2, sottostimando il reale VFG, essa da comunque valori più vicini al reale rispetto alla formula MDRD⁽²⁰⁾.

I limiti delle formule in particolari popolazioni. La formula CKD-EPI mostra alcuni limiti, come anche la MDRD, in particolari popolazioni. Fra queste le donne in stato di gravidanza in cui le due formule sottostimano il VFG misurato con l'inulina⁽²¹⁾ e la predittività di tali formule migliora nelle stesse donne dopo il parto. Analogamente le due formule non sono ritenute affidabili i pazienti con Cirrosi epatica o trapiantati di fegato⁽²²⁾. Inoltre ad oggi non vi sono dati che verifichino la affidabilità di tali formule nei bambini (in cui spesso si usa la formula di Schwartz) e sono di scarsa affidabilità nei casi in cui la funzione renale peggiora rapidamente (insufficienza renale acuta)

È da notare tuttavia che, contrariamente alla formula di Cockcroft-Gault, sia la MDRD che la CKD-EPI si sono dimostrate affidabili, in soggetti anziani ed in soggetti sovrappeso⁽²³⁾.

Conclusioni: quale formula è preferibile usare?

La letteratura concorda che la formula di Cockcroft Gault spesso sovrastima la funzione renale e può indurre in errore il clinico, pertanto essa non andrebbe più utilizzata. La formula MDRD è accettabile, essa tuttavia da valori più bassi del reale nei pazienti con 60-70 ml/min. La formula CKD-EPI corregge questo errore e per questo essa è quella più universalmente consigliata per l'uso comune e si può prevedere che sostituirà gradualmente la MDRD.

Queste formule possono sostituire nei controlli routinari la classica misurazione della clearance della creatinina ed essere usate correntemente sia per lo screening che per la stadiazione della malattia renale. Inoltre la loro affidabilità fa sì che esse possano essere usate per prendere decisioni cliniche e terapeutiche. Tali formule non sono affidabili in gravidanza e nei bambini

Appendice

Formula di conversione dei valori di creatinemia dosata con metodo standardizzato IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry) in creatinemia do-

sata con metodi non standardizzati IDMS (calibrati su standard cromatografici)

$$\text{Creat. non IDMS} = \text{Creat IDMS} \times 1.065 + 0.067$$

Formula di calcolo della clearance della creatinina

$$\text{ClCR ml/min} = (U \times V) / P$$

dove U è la creatinunuria 24 ore in mg/dl, V la diuresi delle 24 ore in ml/1440, P la creatinemia in mg/dl

Formula per normalizzare la clearance della creatinina per la superficie corporea

$$\text{ClCr ml/min/1.73 m}^2 = (\text{ClCr ml/min} \times 1.73) / \text{BSA}$$

dove BSA è la superficie corporea dell'individuo (calcolabile con un nomogramma)

Formula di Cockcroft-Gault

$$\text{ClCr [ml/min/1.73m}^2] = (140 - \text{eta[anni]} \times \text{Peso corporeo [Kg]} / \text{Creatinina [mg/dl]} \times 72 \times 0.73 \text{ [se femmina]}$$

Formula MDRD

$$\text{VFG [ml/min/1.73m}^2] = 175 \times \text{Creatinina [mg/dl]}^{-1.154} \times \text{eta[anni]}^{-0.203} \times 0.742 \text{ [se femmina]} \times 1.21 \text{ [se di colore]}$$

N.B. La costante 175 si usa quando la creatinemia è dosata con metodo standardizzato (IDMS tracciabile), per gli altri metodi (non standardizzati) tale fattore di moltiplicazione è 186.

Formula CKD-EPI

$$\text{VFG [ml/min/1.73m}^2] = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ eta}^\beta \text{ [anni]} \times 1.018 \text{ [se femmina]} \times 1.159 \text{ [se di colore]}$$

Dove Scr è la creatinemia in mg/dL, κ è una costante pari a 0.7 per le femmine e 0.9 per i maschi, α è una costante pari a -0.329 per le femmine e -0.411 per i maschi, min indica il minimo fra Scr/κ ed 1, e max indica il massimo fra Scr/κ ed 1

BIBLIOGRAFIA

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* Jun 8;354(23):2473-83, 2006.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey *American Journal of Kidney Diseases* Volume 41, Issue 1, Pages 1-12, January 2003.
3. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed., Saunders, chap. 16, Philadelphia, 1991.
4. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early

- renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension *Nephrol Dial Transplant* 27: 1708–1714, 2012.
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification *Ann Intern Med.* 139:137-147, 2003.
 6. 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 *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification Kidney International* Jul;80(1):17-28, 2011.
 7. Assessment of Kidney function in UpToDate, UptoDate inc. Wolters and Kluwer. www.uptodate.com.
 8. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* Mar; 129(3):297-304, 2005.
 9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine *Nephro*; 16:31–41, 1976.
 10. Lim WH, Lim EM, McDonalds S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology* 11,3 250–256, June 2006.
 11. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function *J Am Soc Nephrol* 16: 763–773, 2005.
 12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth DA. More accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum Creatinine: a new prediction equation. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med.* Mar 16;130(6):461-70, 1999.
 13. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* Apr;16(4):1051-60. Epub 2005 Feb 16, 2005.
 14. Fontseré N, Salinas I, Bonal J, Bayés B, Riba J, Torres F, Rios J, Sanmartí A, Romero R. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant.* Aug;21(8):2152-8. Epub 2006 May 15, 2006.
 15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate *Ann Intern Med.* May 5; 150(9): 604–612, 2009.
 16. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang Y, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m² *Am J Kidney Dis.* September; 56(3): 486–495, 2010.
 17. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Am J Kidney Dis.* April; 55(4): 648–659, 2010.
 18. Targher G, Zoppini G, Mantovani W, Chonchol M, Negri C, Stoico V, Mantovani A, De Santi F, Bonora E. Comparison of Two Creatinine-Based Estimating Equations in Predicting All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* Jul 26, 2012.
 19. Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *Am Heart J.* Sep;162(3):548-54. Epub 2011 Aug 9, 2011.
 20. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med.* Jan;28(1):90-5, 2011.
 21. Smith MC, Moran P, Davison JM. EPI-CKD is a poor predictor of GFR in pregnancy *Arch Dis Child Fetal Neonatal*; 96, 2011.
 22. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Creatinine-based glomerular filtration rate estimation in patients with liver disease: the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation is not better *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: November - Volume 23 - Issue 11 - p 969–973, 2011.
 23. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKDEPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1003–1009, 2010.

AIFA - Agenzia del farmaco, 7 gennaio 2013

Nota Informativa Importante su Tredaptive, Trevaclyn, Pelzont

Raccomandazioni sulla necessità di non iniziare in nuovi pazienti il trattamento con i medicinali a base di acido nicotinico e laropiprant,

TREDAPTIVE / TREVACLIN / PELZONT, alla luce dei risultati dello studio di outcome cardiovascolare HPS2-THRIVE, che non ha raggiunto l'endpoint primario Lo studio HPS2-THRIVE (HeartProtectionStudy 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of VascularEvents: ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00461630, <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>) relativo a TREDAPTIVE / TREVACLIN / PELZONT (acido nicotinico e laropiprant), compresse a rilascio-modificato, non ha raggiunto l'endpoint primario di riduzione degli eventi vascolari maggiori che includeva la combinazione di mortalità per eventi coronarici, attacco cardiaco non fatale, ictus o rivascolarizzazioni.

Sulla base dei dati disponibili e finchè non saranno completate ulteriori analisi, i medici non dovrebbero iniziare il trattamento con TREDAPTIVE / TREVACLIN / PELZONT in nuovi pazienti.

Nota Informativa completa scaricabile da: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc_tredaptive_portale_aifa.pdf

Diabetes Risk Score: un'indagine sul rischio metabolico dei diabetologi italiani



L. Morviducci¹, E. Nada², C. Suraci³, C.B. Giorda²

lmorviducci@scamilloforlanini.rm.it

¹S.S. Diabetologia Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma, ²S.C. Diabetologia e M.metaboliche ASL TO5, Chieri (TO), ³U.O.C. Diabetologia Ospedale S.Pertini, Roma

Parole chiave: Diabete tipo 2, Predizione del diabete, Risk score

Key words: Type 2 Diabetes, Diabetes Prediction, Risk score

Il Giornale di AMD, 2013;16:62-65

Riassunto

Il diabete mellito è una delle malattie croniche non trasmissibili maggiormente diffuse al mondo. Poiché predire il diabete consente di attuare tutte le misure di prevenzione per ridurre l'impatto, sono stati introdotti alcuni questionari destinati alla popolazione generale proprio allo scopo di predire il diabete. Uno di questi è il FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score o DRS: Diabetes Risk Score), validato anche nella popolazione italiana e basato sulla presenza di noti fattori di rischio del diabete, semplice, ed auto-somministrabile velocemente. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha realizzato recentemente un'indagine tra i suoi iscritti somministrando il Diabetes Risk Score a 597 medici di entrambi i sessi. L'analisi dei risultati conferma che il questionario potrebbe rappresentare un prezioso strumento di screening opportunistico e/o organizzato anche nella popolazione generale.

Summary

Since diabetes mellitus is one of the most common non-communicable chronic diseases in the world, and it's deemed possible to prevent type 2 diabetes, some questionnaires have been introduced in order to predict diabetes. The FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score or DRS: Diabetes Risk Score), based on the presence of well-known risk factors of diabetes, in a fast, simple and self-administered questionnaire, and the Diabetes Risk Score has also been validated in the Italian population with the IGLOO study. The Associazione Medici Diabetologi (AMD) has recently completed a survey among its own members, administering the DRS to 597 medical doctors of both sexes. Analysis of the results confirms that the questionnaire could be a valuable tool for opportunistic and/or organized screening in the general population.

Premessa e rationale dell'indagine

L'aumento dell'incidenza del diabete tipo 2 è attribuibile a distinti cambiamenti nel comportamento e nello stile di vita avvenuti nel corso degli ultimi decenni ed è quindi una malattia metabolica complessa che deriva dall'interazione tra una predisposizione geneticamente determinata e fattori ambientali quali obesità, adiposità

centrale, inattività fisica ed incongrue abitudini alimentari. Pertanto, il diabete di tipo 2 è considerato una malattia nei confronti della quale è possibile una efficace opera di prevenzione. È per questo che diventa essenziale che tutti gli individui ad alto rischio possano essere identificati precocemente per poter istituire tempestivamente adeguate misure di prevenzione. Studi prospettici di coorte hanno da tempo dimostrato che "stili di vita a basso rischio" possono procrastinare l'insorgenza del diabete di tipo 2 negli adulti e che, in particolare, le modificazioni del livello di attività fisica e delle abitudini alimentari sono efficaci nel ritardare, e possibilmente prevenire, la progressione da ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) a diabete di tipo 2^(2,3). La possibilità di intervenire ancora più a monte caratterizzando gli individui sulla base del rischio futuro di sviluppare IGT e/o diabete rappresenta un ulteriore passo importante. Predire il diabete permetterebbe di poter agire, modificando lo stile di vita, in quel lungo intervallo di tempo che precede l'esordio clinico della malattia e, nel corso del quale, i pazienti rimangono asintomatici e normoglicemici. Diversi studi scientifici hanno evidenziato che modelli statistici predittivi⁽⁴⁾ e la genetica predittiva⁽⁵⁾ non forniscono un contributo particolarmente significativo nel prevedere il rischio di malattie complesse come il diabete di tipo 2. Recentemente, sono stati validati alcuni questionari da somministrare alla popolazione generale allo scopo di predire il diabete. Uno di questi è il FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score o DRS: Diabetes Risk Score) che è un questionario veloce, semplice ed auto-somministrato che si basa sulla presenza di ben noti fattori di rischio del diabete⁽⁶⁾. In particolare, il questionario raccoglie informazioni circa l'età, la familiarità per diabete, l'indice di massa corporea, la circonferenza vita, l'utilizzo di farmaci per l'ipertensione arteriosa, la storia anamnestica di iperglicemia, l'attività fisica e il consumo quotidiano di verdura e non necessita di dati clinici e/o laboratoristici raccolti dal medico. Certo è che, per essere utilizzato come strumento di screening iniziale, qualsiasi test deve avere una sufficiente

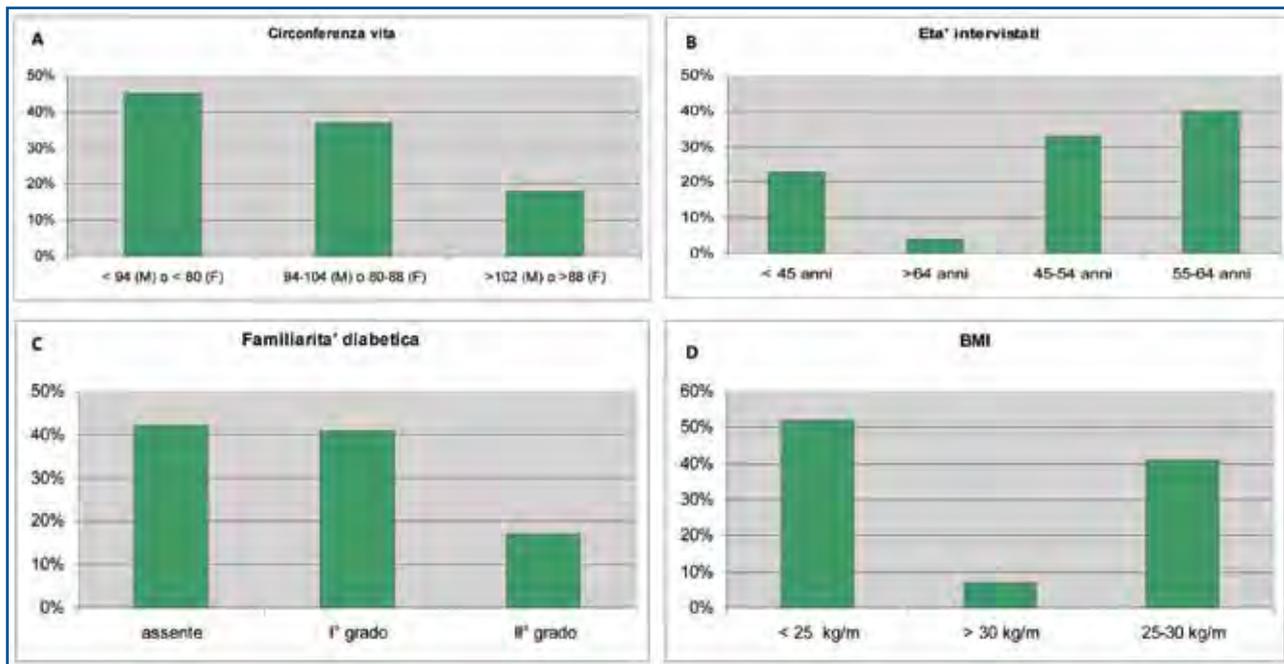


Figura 1. Valori medi di circonferenza vita (cm) divisa per sesso e in tre terzi (Riquadro A), età (anni) in quartili (Riquadro B), familiarità per diabete per grado di parentela (Riquadro C) e BMI (kg/m²) (Riquadro D).

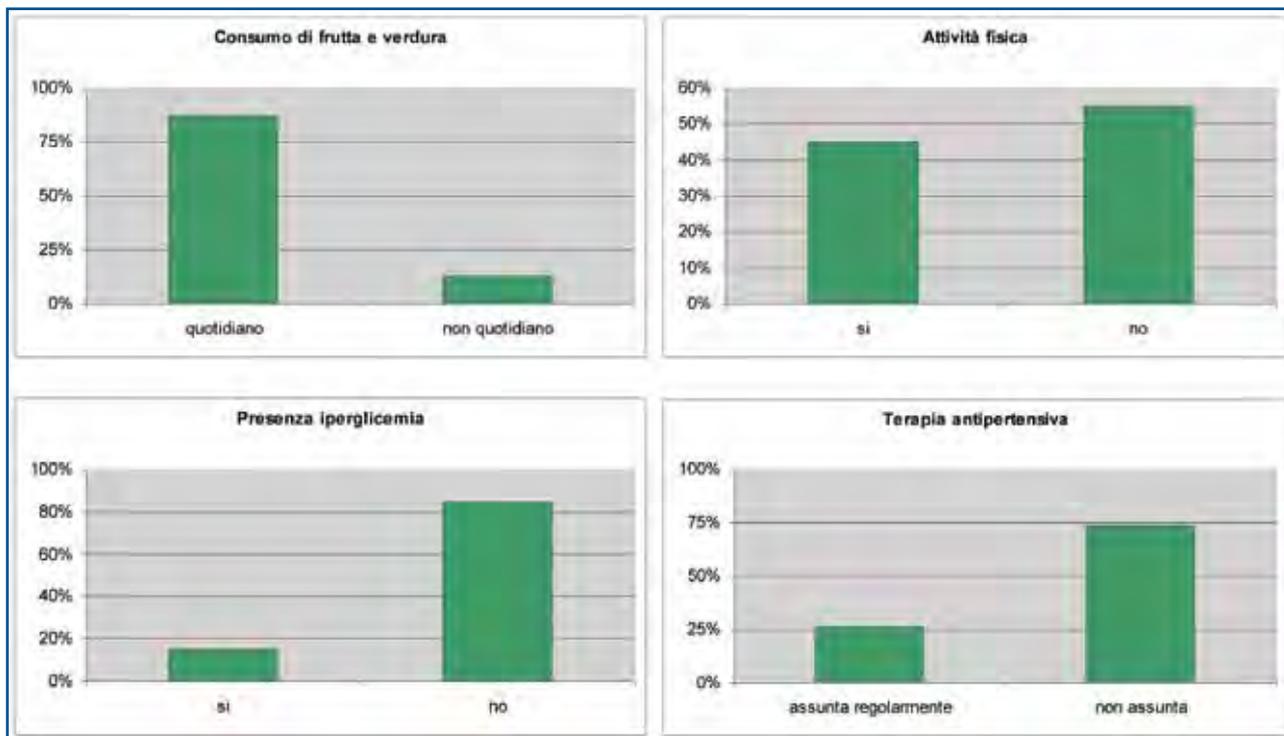


Figura 2. Frequenza di consumo di vegetali, attività fisica, iperglicemia, terapia ipertensiva.

sensibilità per evitare che troppi pazienti siano classificati come normali nonostante la presenza della malattia. Dati prospettici ottenuti in popolazioni scandinave suggeriscono che tale questionario permette di ottenere

una stima quantitativa del rischio a 10 anni per diabete tipo 2 attendibile. Il questionario è stato validato anche nella popolazione italiana dallo studio IGLOO⁽⁷⁾ che ha messo in evidenza che ponendo il valore soglia ad

un punteggio ≥ 9 (lo score va da 0 a 24), si ottiene una sensibilità del test del 86% e un valore predittivo negativo del 93% per diabete non-diagnosticato e del 77% e 76%, rispettivamente, per la ridotta tolleranza ai carboidrati. Questi dati mostrano che il DRS, inizialmente validato in una popolazione finlandese, può rappresentare uno strumento semplice e valido, anche nella popolazione italiana.

L'autovalutazione dei diabetologi di AMD

Basandosi su queste evidenze, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha recentemente realizzato un'indagine tra i suoi iscritti somministrando il questionario del DiabetesRisk Score a 597 medici di entrambi i sessi compresi in un'ampia fascia di età (23% \leq 44 anni; 33% compresi tra 45 e 54 anni; 40% compresi tra 55 e 64 anni; 4% \geq 65 anni). Dai risultati ottenuti si evidenzia che circa il quaranta per cento dei medici intervistati ha un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 25 e 30 (sovrappeso) mentre l'otto per cento è risultato francamente obeso ($>$ 30). Questa distribuzione del BMI rende, il campione preso in esame dall'indagine, fedelmente sovrapponibile alla popolazione italiana generale secondo quanto riferiscono dati ISTAT recenti⁽⁸⁾ normalizzati per fasce di età e grado di istruzione. Un altro parametro molto utilizzato per valutare il rischio cardiovascolare come la circonferenza vita è risultata elevata nel 18% del campione secondo i criteri del NCEP-ATP III ($>$ 102 cm negli uomini e $>$ 88 cm nelle donne). La presenza di almeno un familiare diabetico (di primo o di secondo grado) si evidenzia nel 58% degli intervistati ed anche questa percentuale è in linea con quanto rilevato dall'epidemiologia del Progetto Cuore che indica come il 25% degli uomini e il 29% delle donne dichiara di avere almeno un familiare con il diabete⁽⁹⁾. Considerando la terapia medica orale, solo un quarto ha dichiarato di assumere in maniera regolare farmaci per la pressione arteriosa e circa il 10% afferma di aver rilevato in passato valori di glicemia elevati a seguito di esami di laboratorio casuali o nel corso di una malattia concomitante o durante la gravidanza. Nel questionario sono anche presenti due domande che fanno direttamente riferimento allo stile di vita: consumo giornaliero di frutta e verdura ed attività fisica. I due studi più recenti di prevenzione primaria del diabete tipo 2 (DPS e il DPP) prevedono, come base dell'intervento multifattoriale sullo stile di vita, un aumento delle fibre vegetali edell'attività fisica oltre alla riduzione del consumo di grassi saturi e del peso corporeo^(10,11). È verosimile che la riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 ottenuta in questi studi sia dovuta in parte alle modifiche della dieta e in parte all'aumento del dispendio energetico con attività fisica anche se non è possibile definire quanto dei risultati ottenuti derivi dall'attuazione dei singoli interventi. Certamente i risultati di questi studi sono ormai parte integrante del bagaglio culturale del

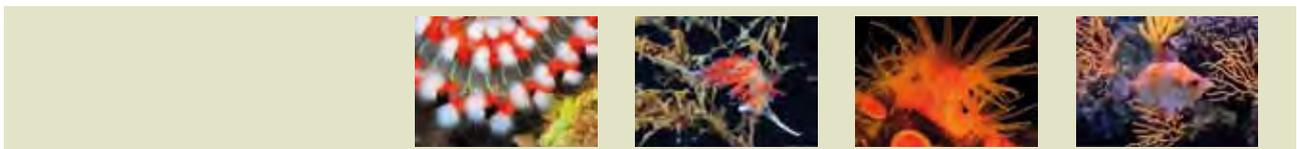
team diabetologico e rappresentano le basi del processo educativo del paziente diabetico. Nonostante ciò, meno della metà dei medici (45%) che hanno partecipato all'indagine dichiara di svolgere personalmente esercizio fisico per almeno 30 minuti al giorno. Va sicuramente meglio per quanto riguarda l'assunzione di frutta e verdura che viene consumata giornalmente in più del 90% degli intervistati. Vale la pena ricordare che molti studi hanno dimostrato che medici con sane abitudini personali sono più propensi a incoraggiare i pazienti ad adottare tali abitudini e risultano più credibili e più motivanti agli occhi dei pazienti stessi⁽¹²⁾. L'analisi dei punteggi complessivi, mostra che circa il 56% ha totalizzato uno score ≥ 9 . Questi individui, in accordo allo studio IGLOO, sarebbero sicuramente meritevoli di un dosaggio della glicemia a digiuno (ed eventualmente di un OGTT) che, utilizzato in combinazione con il questionario, permetterebbe l'identificazione della stragrande maggioranza degli individui con diabete tipo 2 e più del 50% di quelli con ridotta tolleranza ai carboidrati. È importante notare che lo stesso tasso percentuale di identificazione di malattia si potrebbe ottenere utilizzando una strategia basata sulla determinazione della glicemia a digiuno come screening iniziale. Tuttavia, il costo per caso di questa strategia sarebbe superiore a quello basato sul solo DRS come approccio iniziale. In conclusione, l'indagine realizzata da AMD sui medici iscritti all'associazione conferma che il DiabetesRisk Score è un questionario veloce molto semplice ed economico, che non contempla nessuna determinazione di laboratorio specifica ed ha il vantaggio di mostrare una buona resa nell'identificare soggetti a rischio di diventare diabetici. Potrebbe quindi rappresentare un prezioso strumento di screening opportunistico e/o organizzato nella popolazione generale.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27(5):1047-53, 2004.
2. Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*. 26;164(8):892-6, 2004.
3. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 334(7588):299, 2007.
4. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 338:b880, 2009.
5. Schmid R, Vollenweider P, Bastardot F, Vaucher J, Waeber G, Marques-Vidal P. Current genetic data do not improve the prediction of type 2 diabetes mellitus: the CoLaus study. *J Clin Endocrinol Metab*. 97(7):E1338-41, 2012.

6. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 26(3):725-31, 2003.
7. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care*. 28(5):1187-94, 2005.
8. La vita quotidiana nel 2009: Indagine multiscopo annuale sulle famiglie. "Aspetti della vita quotidiana" Istat, Servizio Editoria. http://www3.istat.it/dati/catalogo/20110121_00/
9. Fornari C, Donfrancesco C, Riva MA, Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario MM, Pilotto L, Giampaoli S, Cesana G. Social status and cardiovascular disease: a Mediterranean case. Results from the Italian Progetto CUORE cohort study. *BMC Public Health*. 24;10:574, 2010.
10. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Lakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 344(18):1343-50, 2001.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 346(6):393-403, 2002.
12. Frank E, Breyan J, Elon L. Physician disclosure of healthy personal behaviors improves credibility and ability to motivate. *Arch Fam Med*. 9(3):287-90, 2000.



Expert opinion AMD-SID: ruolo degli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2

A. Ceriello, A. De Micheli, C.B. Giorda, M. Gallo per AMD, S. Del Prato, A. Giaccari, G. Riccardi per SID



AMD: Associazione Medici Diabetologi; SID: Società Italiana di Diabetologia

Parole chiave: Diabete tipo 2, Inibitori DPP4, AMD, SID

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, DPP4-Inhibitors, AMD, SID

Il Giornale di AMD, 2013;16:66-71



Si prevede che nel 2030 il diabete tipo 2 (DM2) interesserà circa 380 milioni di persone nel mondo⁽¹⁾ e nel 60-90% dei casi sarà accompagnato da obesità⁽²⁾. Questa epidemia globale, associata in molti casi al mancato raggiungimento di un buon controllo glicemico e agli effetti avversi legati ai farmaci tradizionalmente utilizzati nel trattamento del diabete, come ipoglicemia e aumento di peso, ha reso evidente la necessità di un progresso in ambito terapeutico. Attualmente solo il 30% dei soggetti con DM2 mantiene livelli di emoglobina glicata (HbA1c) <7% nonostante un trattamento attivo⁽³⁾. In Italia, il target terapeutico viene raggiunto da non più del 45% dei pazienti diabetici⁽⁴⁾. Questo relativo fallimento è dovuto sia alla natura progressiva della malattia e in particolare al progressivo declino della funzione β -cellulare⁽⁵⁾ sia a una insoddisfacente aderenza dei pazienti a un regime terapeutico sempre più complesso⁽⁶⁾ e spesso non scevro da effetti indesiderati. L'ipoglicemia, ad esempio, è un noto fattore limitante la titolazione di farmaci tradizionali quali sulfoniluree e insulina e l'aumento del peso corporeo rappresenta un altro elemento sfavorevole associato a queste terapie⁽⁷⁻⁸⁾. È quindi evidente l'esigenza di trattamenti più fisiologici che garantiscano il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicemico a fronte di un basso rischio di effetti collaterali. I farmaci che si basano sulle incretine rappresentano l'esempio più recente di questo processo. A fronte, però, dell'innovazione terapeutica la comunità diabetologica si trova a districarsi tra impedimenti burocratico-amministrativi, acuiti dal particolare momento di difficoltà economica nazionale e internazionale.

In questo documento si è voluto fare il punto sullo stato dell'arte della terapia basata sulle incretine e in particolare sugli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi-4 (DPP-4).

Il sistema incretinico

L'effetto incretinico è responsabile del 70% della secrezione insulinica post-prandiale⁽⁹⁻¹⁰⁾ ed è sostenuto dall'azione di due ormoni intestinali: il GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) e il GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1). Nei pazienti con DM2 l'effetto

incretinico è ridotto, in gran parte a causa di una minore secrezione di GLP-1⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Questo entero-ormone partecipa al mantenimento dell'omeostasi glucidica stimolando la secrezione insulinica da parte delle β -cellule pancreatiche in maniera glucosio-dipendente e sopprimendo la secrezione post-prandiale di glucagone, inappropriatamente elevata nei pazienti con DM2⁽⁹⁻¹⁰⁾. Inoltre, il GLP-1, in concentrazioni sovra-fisiologiche, rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà, esercitando un'attività anoressizzante con conseguente riduzione del peso corporeo⁽⁹⁻¹⁰⁾. Il sistema incretinico rappresenta, quindi, un attraente obiettivo terapeutico⁽¹¹⁾. A tal fine sono state sviluppate due classi di farmaci: gli agonisti recettoriali del GLP-1 (exenatide e liraglutide) e gli inibitori della DPP-4 (DPP-4-I), enzima responsabile della degradazione di GLP-1 e GIP⁽¹¹⁾.

Gli inibitori della DPP-4: note di farmacocinetica e farmacodinamica

I DPP4-I sono costituiti da piccole molecole, somministrate per via orale. Sono attualmente disponibili in Italia sitagliptin (prodotta anche in associazione preconstituita con metformina), vildagliptin (anch'essa disponibile in associazione preconstituita con metformina) e saxagliptin. Di prossima immissione nel prontuario terapeutico è linagliptin. Sitagliptin e saxagliptin prevedono la mono-somministrazione giornaliera (ad eccezione di quando impiegate in associazione preconstituita con metformina), mentre vildagliptin viene somministrato due volte al giorno anche in monoterapia. Tutte e tre le molecole possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Anche se esistono alcune differenze di selettività e potenza di inibizione della DPP-4⁽¹²⁻¹³⁾, l'efficacia clinica delle varie molecole sembra sovrapponibile. Dopo somministrazione, le concentrazioni ematiche massime del farmaco vengono raggiunte nell'arco di 1.7 h con vildagliptin, dopo 2 h con saxagliptin e dopo 1-4 h con sitagliptin⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ con un'emivita, rispettivamente di 3, 2.5 e 12.4 h⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Solo saxagliptin sembra avere metaboliti attivi⁽¹⁴⁾ e le tre molecole sono eliminate principalmente per via renale a differenza di linagliptin che

possiede escrezione prevalentemente epatica. Sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin possono essere impiegati in soggetti con compromissione della funzione renale moderata (GFR 30-59 ml/min) o severa (GFR 15-29 ml/min) previo aggiustamento posologico⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Solo le prime due hanno indicazione nei pazienti con compromissione grave (GFR <15ml/min) e solo sitagliptin può essere utilizzata anche nei soggetti in emodialisi⁽¹⁵⁾. Non sono state segnalate interazioni significative fra inibitori della DPP-4 ed altri farmaci. Tuttavia, poiché saxagliptin è metabolizzato attraverso la via del citocromo CYP3A4/5, se ne richiede una riduzione di dosaggio in caso di assunzione di molecole interferenti⁽¹⁵⁾.

La somministrazione di DPP-4-I comporta la persistenza, dopo assunzione di un pasto o un carico orale di glucosio, di livelli circolanti di GIP e GLP-1 fisiologicamente elevati, responsabili di un incremento della secrezione insulinica e di una riduzione della secrezione di glucagone⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Entrambi gli effetti avvengono in maniera strettamente glucosio-dipendente⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. La conseguente inibizione della secrezione di glucagone e l'aumento della secrezione insulinica glucosio-dipendente determinano una riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale.

Effetti sul controllo glicemico

Una recente meta-analisi ha analizzato i risultati degli studi clinici sui DPP4-I, valutandone efficacia e sicurezza in 27 report relativi a 19 studi per un totale di 7136 pazienti randomizzati a trattamento con DPP4-I e 6745 pazienti randomizzati ad altro trattamento ipoglicemizzante⁽¹⁷⁾. L'analisi di questi dati suggerisce che l'impiego dei DPP4-I in monoterapia si associa a una riduzione di HbA1c leggermente inferiore rispetto a quella che si osserva con metformina (differenza fra trattamenti 0.20 (95% CI 0.08 - 0.32) e a una percentuale inferiore di soggetti che raggiungono il target di HbA1c <7% (risk ratio a favore di metformina: 1.18, 95% CI 1.07 - 1.29). Come trattamento aggiunto in seconda battuta ad altro farmaco, i DPP4-I determinano una riduzione di HbA1c sovrapponibile a quella osservata con pioglitazone (differenza fra trattamenti 0.09, 95% CI -0.07 - 0.24), ma leggermente inferiore rispetto alle sulfoniluree (differenza fra trattamenti 0.07, 95% CI 0.03 - 0.11) e agli agonisti del recettore del GLP-1 (differenza fra trattamenti 0.49, 95% CI 0.31 - 0.67). La riduzione media di HbA1c attesa con l'aggiunta di un DPP4-I alla terapia in atto è pari 0.7% (95% CI 0.9 - 0.6)⁽¹⁸⁾.

Effetti sul peso corporeo

L'analisi di 12 studi controllati, che hanno coinvolto 9156 pazienti, ha documentato un effetto praticamente neutro sul peso corporeo da parte dei DPP4-I⁽¹⁷⁾. Se usata in monoterapia, questa classe di farmaci deter-

mina una riduzione del peso corporeo meno pronunciata rispetto a quella che si osserva con metformina (differenza fra trattamenti 1.50 kg, 95% CI 0.90 - 2.11). Se impiegati in associazione con metformina, i DPP4-I hanno, invece, un profilo favorevole sul peso corporeo rispetto alle sulfoniluree (-1.92 kg, 95% CI -2.34 - -1.49) e al pioglitazone (-2.96 kg, 95% CI -4.13 - -1.78), ma non rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 (1.56 kg, 95% CI -0.94 - -2.18).

Effetti cardiovascolari

Alcuni effetti positivi, al di là del controllo glicemico, sono stati segnalati con l'impiego di farmaci basati sulle incretine, soprattutto in senso anti-aterogeno⁽¹⁹⁾, suggerendo un potenziale effetto cardioprotettivo⁽²⁰⁾. La post-hoc analisi complessiva degli studi clinici di fase 3 mostra che i DPP4-I si associano ad una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (OR = 0.689; 95% CI 0.528 - 0.899; p =0.0006) rispetto al placebo o ad un trattamento attivo⁽²¹⁾. Sicurezza e efficacia cardiovascolare sono comunque oggetto di studi di intervento attualmente in corso.

Rischio di ipoglicemie

Il rischio di ipoglicemia durante trattamento con DPP4-I è particolarmente basso. Solo sporadici episodi di ipoglicemia sono stati riportati negli studi che hanno confrontato questa classe di farmaci e la metformina in monoterapia, o in aggiunta a un preesistente trattamento con metformina o pioglitazone⁽¹⁷⁾. Ipoglicemie sono state segnalate quando i DPP4-I sono stati impiegati in combinazione con sulfoniluree⁽¹⁷⁾.

Tollerabilità

I DPP4-I presentano un ottimo profilo di tollerabilità. Negli studi di fase 3 l'incidenza di eventi avversi, compresi i disturbi gastrointestinali, è praticamente sovrapponibile a quella del placebo⁽²²⁾. In particolare, la tollerabilità gastrointestinale dei DPP4-I è migliore di quella riportata con metformina⁽²³⁻²⁴⁾. La meta-analisi di Karagiannis et al⁽¹⁷⁾ suggerisce che, per l'assenza di eventi avversi durante trattamento con DPP4-I, il tasso di abbandono della terapia sia inferiore rispetto a quello osservato in corso di terapia con metformina in monoterapia (risk ratio 0.69, 95% IC 0.51 - 0.94) o con agonisti del GLP-1 in associazione alla metformina (0.40, 95% IC 0.27 - 0.82).

Sicurezza

La sicurezza dei DPP4-I è buona, con un profilo sovrapponibile a quello osservato nei soggetti trattati con placebo⁽²⁵⁻²⁷⁾. Dall'analisi delle segnalazioni spontanee del sito della Food and Drug Administration era emer-

so un aumento del rischio di pancreatiti e di neoplasie del pancreas in corso d'uso di DPP4-I⁽²⁸⁾. Tale analisi è stata fortemente criticata a causa di un evidente bias di segnalazione. Per contro, analisi retrospettive comparative hanno evidenziato un rischio di pancreatite con DPP4-I sovrapponibile a quello osservato con altri farmaci ipoglicemizzanti orali⁽²⁹⁻³⁰⁾. L'utilizzo dei DPP4-I è stato, invece, associato a una riduzione del rischio di fratture ossee, rischio che appare più elevato con anti-diabetici di altre classi⁽³¹⁾.

Semplicità d'uso

I DPP4-I sono farmaci semplici da assumere, somministrati per via orale una sola volta al giorno, con la sola eccezione di vildagliptin, in modo indipendente dall'assunzione dei pasti⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Non richiedono titolazione⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ e sono disponibili (ad eccezione di saxagliptin) in combinazione precostituita con metformina. Per il basso rischio di ipoglicemia il monitoraggio glicemico domiciliare può essere ridotto al minimo.

Costi

Le terapie basate sulle incretine offrono nuove opportunità per il trattamento del DM2 ma sono più costose rispetto ai trattamenti tradizionali⁽³²⁾. I DPP4-I sono, peraltro, meno costosi degli agonisti del GLP-1. L'aumento del costo del trattamento con DPP4-I potrebbe essere compensato da un minor rischio di ipoglicemia e da un minore ricorso al monitoraggio glicemico domiciliare⁽³³⁻³⁷⁾.

La situazione italiana

I dati sopra ricordati fanno riferimento a quanto depositato in letteratura. L'istituzione del Registro AIFA ha permesso di raccogliere informazioni relative a efficacia e sicurezza dei DPP4-I in un ampio campione di pazienti italiani con DM2. Dal Febbraio 2008 la prescrizione di sitagliptin e vildagliptin è stata possibile solo previa re-

gistrazione dei soggetti destinatari della prescrizione e follow-up dei dati clinici sul sito di monitoraggio AIFA. I risultati dell'analisi compiuta sulle registrazioni del periodo Febbraio 2008 – Agosto 2010 sono state oggetto della pubblicazione AIFA **"Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori"**⁽³⁸⁾. Questa pubblicazione offre la possibilità di un'analisi comparativa del dato italiano con quello della letteratura.

Nel periodo in oggetto sono stati registrati un totale di 60.202 pazienti la cui ripartizione tra trattamento con sitagliptin e vildagliptin è illustrata in Tabella 1 unitamente alle caratteristiche salienti della popolazione analizzata.

Le caratteristiche di questa popolazione (omogenea per quanto riguarda i due trattamenti) sono largamente confrontabili con quelle descritte in letteratura e negli studi di registrazione, sia in termini di misure antropometriche sia per grado di controllo glicemico. La popolazione analizzata rappresenta, comunque, uno spaccato tipico del DM2 nel nostro Paese confrontabile, in linea di massima, con quello degli altri paesi industrializzati. Il trattamento con DPP4-I in questa popolazione ha comportato una riduzione media dei valori di HbA1c di circa 0.8% (sitagliptin -0.84%; vildagliptin -0.85%), un valore addirittura superiore a quello riportato dalle più recenti meta-analisi⁽¹⁷⁾.

Il trattamento è stato particolarmente ben tollerato come si può evincere dall'analisi della Tabella 2 che riassume i dati relativi agli eventi avversi. La percentuale di interruzione della terapia è praticamente sovrapponibile a quella osservata negli studi registrativi di questi farmaci, (~0.8% a fronte di una percentuale pari allo 1.5% con i trattamenti di controllo).

Particolarmente bassa la percentuale delle reazioni avverse in generale e di quelle gravi in particolare, con segnalazioni sporadiche e di nessun valore epidemiologico-statistico per quanto riguarda i casi di pancreatite e di ipoglicemia grave. Il fallimento terapeutico, così come giudicato dal medico specialista prescrittore, appare limitato a un 10% della popolazione trattata,

Tabella 1. Caratteristiche salienti della popolazione del registro AIFA.

	n	M/F (%)	Indice di Massa Corporea* (kg/m ²)	Circonferenza addominale* (cm)	Glicemia basale* (mg/dl)	HbA1c* (%)
Sitagliptin	41105	52.7/47.3	30.8	104.6	171	8.3
Vildagliptin	19097	54.2/45.8	30.5	104.4	172	8.2

* Media

Tabella 2. Sinossi degli eventi avversi.

	Fallimento terapeutico N (%)	Interruzione per eventi avversi N (%)	Eventi avversi gravi N (%)	Eventi avversi N (%)	Pancreatite N	Ipoglicemia Grave N
Sitagliptin	3806 (9.3)	351 (0.8)	20 (0.05)	287 (0.7)	3	1
Vildagliptin	2128 (10.7)	190 (1.0)	14 (0.07)	162 (0.8)	1	1

Tabella 3. Rischio Relativo di ipoglicemia.

	No associazione	Con glitazone	Con metformina	Con metformina e sulfonilurea	Con sulfonilurea
Sitagliptin	0.32	0.55	0.50	2.22	2.40
Vildagliptin	0.76	0.64	0.93	--	1.96

confermando come larga parte dei pazienti continuasse, apparentemente con successo, la terapia con inibit DPP4-I.

Miglioramento del controllo glicemico, persistenza del trattamento nella maggioranza della popolazione, maneggevolezza d'uso e basso rischio di eventi avversi, compresa l'ipoglicemia, potrebbero ben tradursi in una maggiore aderenza terapeutica, come già suggerito dalla letteratura⁽¹⁷⁾. La tabella 3 riporta il rischio relativo (RR) di ipoglicemia nelle varie condizioni d'uso dei DPP4-I basato sul confronto tra soggetti con e soggetti senza episodi ipoglicemici).

Appare evidente che anche nella popolazione italiana il rischio di ipoglicemia associato all'uso dei DPP4-I è trascurabile quando essi sono impiegati in monoterapia o in combinazione con insulino-sensibilizzanti (metformina, pioglitazone) per aumentare quando sono impiegati in associazione a sulfonilurea.

La riduzione del rischio di ipoglicemia è di particolare interesse in quanto l'ipoglicemia si associa a aumentato rischio di complicanze cardiovascolari⁽³³⁾, peggioramento della qualità di vita⁽³⁴⁾, alimentazione difensiva e aumento del peso corporeo⁽³⁵⁾. A proposito di questo punto il registro AIFA riporta una variazione del peso di -1.18 kg per sitagliptin e -0.76 kg per vildagliptin.

Riassumendo, l'analisi dei dati generati attraverso il registro AIFA relativi a oltre 60.000 pazienti con DM2 conferma che i DPP4-I sono efficaci (riduzione di HbA1c >0.8%), persistenti (10% con interruzione del trattamento), sicuri (frequenza di eventi avversi 0.8% e di eventi avversi gravi 0.06%), con basso rischio di ipoglicemia e modesta riduzione sul peso corporeo. Questi risultati sembrano potersi estendere anche a altre molecole della classe dei DPP4-I per le quali i dati italiani non sono ancora disponibili (saxagliptin) o non sono ancora stati raccolti (linagliptin, approvata EMA).

A fronte di queste osservazioni va considerato un costo più elevato rispetto ai farmaci tradizionali e in particolare rispetto alle sulfoniluree. Peraltro, queste ultime sono associate a un aumentato rischio di ipoglicemia e breve persistenza di efficacia. L'ipoglicemia da sulfonilurea è causa frequente di ospedalizzazione come recentemente riportato sul New England Journal of Medicine⁽³⁶⁾ e fonte di aggravio di spesa⁽³⁷⁾. Recenti dati italiani evidenziano che nelle persone con diabete di età superiore agli 80 anni l'ipoglicemia severa rende conto del 20% dei ricoveri ospedalieri⁽³⁹⁾. Ai costi di questi ricoveri, vanno aggiunti quelli dei soli accessi al Pronto Soccorso per ipoglicemia.

Conclusioni

Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico rimane l'arma più efficace nella prevenzione delle complicanze croniche del DM2 e i risultati dei più recenti trial d'intervento sostengono con forza la necessità di un intervento precoce ed efficace. Tale trattamento non può prescindere da un positivo rapporto rischio:beneficio, presupposto per una migliore aderenza terapeutica.

In funzione di questa necessità e alla luce dei dati della letteratura e dell'analisi comparativa dei dati generati dal registro AIFA, i DPP4-I offrono una nuova opportunità terapeutica caratterizzata da efficacia, sicurezza, facilità d'uso, basso rischio di ipoglicemia, effetto neutro sul peso corporeo. Come tale, questa classe di farmaci deve essere considerata a pieno titolo tra le scelte terapeutiche che il medico può e deve mettere in atto per garantire l'adeguato controllo glicemico come, peraltro, già previsto dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010⁽⁴⁰⁾.

La limitazione principale all'impiego di tali farmaci è rappresentata dal maggior costo rispetto ai tradizionali anti-diabetici orali. Peraltro, il farmaco è largamente usato in combinazione con metformina, spesso in associazione pre-costituita. Un'analisi complessiva dei costi riguardanti il DM2 è auspicabile per apprezzare l'impatto del costo del farmaco in ottica più ampia che includa tutte le implicazioni delle scelte terapeutiche, in particolare dell'ipoglicemia. In Italia, le fonti amministrative documentano che un diabetico ogni 5 (di ogni età) ha mediamente 1.3 ricoveri per anno, di cui l'80% ordinari⁽⁴¹⁾. Poiché la durata media di ogni ricovero delle persone con diabete in Italia è di 12 giorni⁽⁴¹⁾ e la spesa media per un giorno di ricovero è di circa 800 euro, il costo dei ricoveri ordinari per i circa 1,5 milioni di diabetici anziani, può essere stimato in non meno di 3 miliardi di euro. Se si attribuisce anche solo il 10% di questi ricoveri a ipoglicemia, questa complicanza acuta del diabete sarebbe responsabile di una spesa di oltre 300 milioni di euro.

In questa fase economicamente molto delicata, spetta al medico selezionare, in modo appropriato e razionale, il profilo di paziente che può trarre maggiori benefici da queste forme di terapia. Questo percorso è necessario, se non indispensabile, per evitare il danno (economico) di una prescrizione inappropriata, ma anche il danno (economico e di salute) che può causare la mancata prescrizione a chi potrebbe giovare del trattamento.

AMD e SID ritengono che la comunità medica e diabetologica italiana abbia la maturità per una gestione intelligente e consapevole della prescrizione farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2008. Reperibile al sito: <http://da3.diabetesatlas.org/index74cc.html> (ultimo accesso: 28/11/2012).
2. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *Journal of the American College of Nutrition* 22: 331–9, 2003.
3. Karter AJ, Moffet HH, Liu J, Parker MM, Ahmed AT, Go AS et al. Glycemic response to newly initiated diabetes therapies. *The American Journal of Managed Care* 13: 598–606, 2007.
4. Italian Association of Clinical Diabetologist (AMD). Annals AMD 2011. Quality Indicators in Diabetes in Italy. Rome 2011 Reperibile al sito: <http://www.infodiabetes.it/files/Annali%202011%20def.pdf> (ultimo accesso: 28/11/2012).
5. Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E. Beta-cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 9: 329–43, 2008.
6. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *The Diabetes Educator* 33: 1014–29, 2007.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32: 193–203, 2009.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–53, 1998.
9. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76 (Suppl 5): S12–9, 2009.
10. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 34 (Suppl 2): S65–72, 2008.
11. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696–705, 2006.
12. Peters JU. 11 years of cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 7: 579–95, 2007.
13. Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methylquinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 325: 175–82, 2008.
14. Novartis AG. Galvus® (vildagliptin) European SPC.
15. Bristol-Myers Squibb Company. Onglyza® (saxagliptin) European SPC.
16. Merck & Co., Inc. Januvia® (sitagliptin) European SPC.
17. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 344: e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369, 2012.
18. Deacon DF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14: 762–7, 2012.
19. Rizzo M, Rizvi AA, Spinass GA, Rini GB, Berneis K. Glucose lowering and antiatherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 18: 1495–503, 2009.
20. Addison D, Aguilar D. Diabetes and cardiovascular disease: the potential benefit of incretin-based therapies. *Current Atherosclerosis Reports* 13: 115–22, 2011.
21. Lamanna C, Monami M, Bartoli N, Zannoni S, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events: a prospective effect? *Diabetologia* 54: S109, 2011.
22. Campbell RK. Clarifying the role of incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 33: 511–27, 2011.
23. Scheen AJ. A review of gliptins for 2011. *European Journal of Internal Medicine* 23(2): 126–31, 2012.
24. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes & Metabolism* 38(2): 89–101, 2012.
25. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S. et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine* 122: 16–27, 2010.
26. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 12: 485–94, 2010.
27. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders* 10: 7–17, 2010.
28. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150–6, 2011.
29. Dore DD, Seeger JD, Arnold CK. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Current Medical Research and Opinion* 25: 1019–27, 2009.
30. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 33: 2349–54, 2010.
31. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 34: 2474–6, 2011.

32. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B. et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 14: 1-248, 2010.
33. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Current Medical Research and Opinion* 26: 1333-42, 2010.
34. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 12: 431-6, 2010.
35. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vascular Health and Risk Management* 6: 541-8, 2010.
36. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New England Journal of Medicine* 365: 2002-12, 2011.
37. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. *Value Health* 9: 193-8, 2006.
38. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori. 2010.
39. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 118(4): 215-9, 2010.
40. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2012. Reperibile al sito: http://www.siditalia.it/images/documenti/2010_linee_guida.pdf (ultimo accesso, 23/11/2012).
41. Osservatorio ARNO diabete. il profilo assistenziale della popolazione con diabete 2011. Reperibile al sito: <http://www.cineca.it/it/pubblicazione/osservatorio-arno-diabete-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-con-diabete> (ultimo accesso, 23/11/2012).



Documento di Consenso

Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico

Parole chiave: Consensus Arteriopatia periferica, Piede diabetico, Neuropatia, Radiologia interventistica, Chirurgia vascolare e endovascolare, diabete

Key words: Consensus Peripheral Arterial Disease, Diabetic Foot, Neuropathy, Interventional Radiology, Vascular and endovascular Surgery, Diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:72-91



Componenti Board

Antimo Aiello¹ (AMD)

U.O.C. Diabetologia-Endocrinologia, ASReM. P.O. Campobasso

Roberto Anichini² (SID)

Servizi Diabetologia USL 3, Pistoia

Enrico Brocco² (SID)

U.O. per il Trattamento del Piede Diabetico, Policlinico Abano Terme - Presidio Ospedaliero ULSS 16 Veneto, Abano Terme

Carlo Caravaggi

Direttore Centro Interdipartimentale "Piede Diabetico", Istituto Clinico "Città Studi", Milano

Agatina Chiavetta² (AMD)

U.O.C. Diabetologia, Ambulatorio prevenzione, diagnosi e cura del piede diabetico, A.O. Cannizzaro, Catania

Roberto Cioni (SIRM)

S.D. Radiologia interventistica - Dipartimento radiologia diagnostica, interventistica e medicina nucleare, A.O. Università Pisana, Pisa

Roberto Da Ros² (AMD)

Centro Diabetologico Monfalcone, Ass2, Gorizia

M. Eugenio De Feo² (AMD)

U.O.S. Diabetologia A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Roberto Ferraresi (SIRM)

Laboratorio di Emodinamica Interventistica Cardiovascolare, Istituto Clinico Città Studi, Milano

Francesco Florio³ (SIRM)

Dipartimento Cardio-Vascolare, U.O.C. Radiologia Interventistica, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Mauro Gargiulo (SICVE)

U.O. Chirurgia Vascolare, Azienda Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Giuseppe Galzerano (SICVE)

U.O. Chirurgia Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia Vascolare, Università di Siena, Siena

Roberto Gandini

Istituto di Radiologia - Policlinico Universitario, Tor Vergata, Roma

Laura Giurato

P.A. Piede diabetico - Policlinico Universitario, Tor Vergata, Roma

Lanfroi Graziani

U.O. Cardiologia Invasiva, Istituto Clinico "Città di Brescia", Brescia

Lorena Mancini² (SID)

II Divisione Dermatologia - Piede diabetico, Istituto Dermatologico Immacolata - IRCCS, Roma

Marco Manzi

Servizio radiologia interventistica, Policlinico Abano Terme - Presidio Ospedaliero ULSS 16 Veneto; Abano Terme

Piero Modugno

U.O. Chirurgia Grossi Vasi, U.O. Chirurgia Cardiaca, Dipartimento Malattie Cardiovascolari Fondazione Giovanni Paolo II - Università Cattolica Sacro Cuore, Campobasso

Carlo Setacci⁴ (SICVE)

U.O. Chirurgia Endovascolare, Dipartimento di Chirurgia Vascolare, Università di Siena, Siena

Luigi Uccioli (SID)

P.A. piede diabetico, Dipartimento di Medicina Interna. Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

¹ Coordinatore Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"; ² Componente Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SID - AMD "Piede Diabetico"; ³ Presidente Sezione Radiologia Vascolare e Interventistica-SIRM; ⁴ Presidente Società Italiana di Chirurgia Vascolare e Endovascolare.

Introduzione

Il piede diabetico è una complicanza cronica del diabeto altamente invalidante. Colpisce pazienti con neuropatia e/o vasculopatia periferica e per tale motivo si può definire la complicanza delle complicanze.

Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata considerata responsabile del piede diabetico, in realtà i dati epidemiologici dimostrano una elevata prevalenza della vasculopatia periferica nei pazienti diabetici^(1,2) ed in particolare associata o no a neuropatia periferica essa è presente nel 50% dei casi di lesioni agli arti inferiori⁽³⁾.

La presenza di neuropatia può mascherare i sintomi clinici della vasculopatia periferica come la claudicatio ed il dolore a riposo, per cui l'ulcera che non riesce a guarire e la gangrena stessa di aree più o meno estese del piede possono essere le manifestazioni iniziali di una vasculopatia misconosciuta fino a quel momento.

Il piede diabetico colpisce in genere pazienti con lunga durata di malattia, con possibili diverse comorbidità e particolarmente fragili e complessi da gestire clinicamente.

È proprio in considerazione di questa elevata comorbidità, soprattutto cardiovascolare, che non bisogna focalizzare la propria attenzione esclusivamente sulla lesione a carico del piede ma bisogna piuttosto prendere in considerazione il paziente nella sua interezza non trascurando le diverse componenti cliniche che possono nominare la vita del paziente e condizionare pesantemente l'esito del trattamento finalizzato alle problematiche del piede. Sarebbe un errore considerare il piede separato dal resto del corpo perché il piede diabetico è una manifestazione locale di una condizione sistemica.

Un altro aspetto da considerare è la complessità delle manifestazioni del piede diabetico, dove problematiche di ischemia e neuropatia si intersecano con problematiche di biomeccanica, infezione, riparazione delle ferite etc. Tutta questa varietà di componenti rende praticamente inapplicabile un approccio monospecialistico ed è invece altamente auspicabile un approccio di team multidisciplinare in grado di garantire il recupero funzionale del piede, insieme ovviamente, laddove è possibile, all'ottimizzazione delle condizioni cliniche del paziente. L'equipe multidisciplinare deve includere figure professionali che abbiano competenza specialistiche diversificate come diabetologo, chirurgo vascolare, radiologo interventista, ortopedico, infettivologo, cardiologo, tecnico ortopedico e podologo.

L'approccio multidisciplinare è risultato essere la formula vincente in tante esperienze riportate in letteratura^(4,5).

L'elevata prevalenza dell'arteriopatia periferica (PAD) nei pazienti diabetici in generale⁽¹⁻³⁾, è dovuta alla natura stessa della malattia, considerata a tutti gli effetti un "equivalente di malattia cardiovascolare". Quindi non bisogna sottovalutare l'influenza dell'allungamento della vita media e della maggiore durata

di malattia e, nei diabetici in insufficienza renale terminale, il ruolo del trattamento dialitico, che rappresenta una condizione peggiorativa⁽⁶⁾.

Da questo quadro emerge il peso che questa complicanza viene ad avere sia per il singolo paziente, che per la collettività data la cronicità del quadro ed il non infrequente ricorso all'amputazione maggiore.

È necessario, a questo punto sottolineare, che nonostante il progressivo incremento della prevalenza della PAD nei pazienti diabetici, in Italia il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto a fronte di un progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale⁽⁷⁾.

A questo punto vanno fatte alcune considerazioni:

1) In Italia abbiamo una lunga tradizione in tema di rivascolarizzazione distale, e siamo tra i pochi paesi dove la rivascolarizzazione nei diabetici viene effettuata di routine⁽⁸⁻¹¹⁾.

2) Dati italiani indicano che la prevalenza delle amputazioni maggiori è tra le più basse in Europa⁽⁷⁾.

3) I dati Eurodiale (ricavati da 14 centri di terzo livello presenti in Europa) pongono quelli italiani ai primi posti in termini di outcomes clinici quali:

- a) percentuale più alta di guarigione delle lesioni,
- b) più bassi livelli di amputazione^(3,12).

In virtù di queste considerazioni riteniamo opportuno produrre un documento di consenso sul trattamento della vasculopatia periferica del paziente diabetico redatto sulla base dell'esperienza clinico-assistenziale italiana che dia alla comunità scientifica un indirizzo nella gestione di questa complicanza in termini di salvataggio d'arto.

Per la definizione del documento facciamo riferimento alla letteratura specifica internazionale degli ultimi 20 anni ed in particolare alla letteratura internazionale prodotta da gruppi italiani nello stesso periodo che si caratterizza per la particolare numerosità dei casi trattati e per il ricorso sempre più frequente al trattamento endovascolare^(8-11, 13-15).

Epidemiologia e prevalenza

L'esame della letteratura indica una prevalenza della vasculopatia periferica variabile in funzione delle caratteristiche della casistica esaminata. Infatti, in una recente revisione della letteratura, Jude riporta una prevalenza compresa tra 8 e 30 % dei diabetici⁽¹⁾. Faglia riporta un valore intorno al 22% nei diabetici tipo 2 neodiagnosticati⁽²⁾, mentre Prompers riporta un valore di circa il 50% nei pazienti diabetici con ulcera⁽³⁾.

Caratteristiche dell'arteriopatia periferica nel paziente diabetico

La vasculopatia periferica nel soggetto diabetico è una patologia ostruttiva su base aterosclerotica a localizzazione sistemica ma con alcune peculiarità delle

caratteristiche istopatologiche, soprattutto per la maggiore incidenza di calcificazioni vascolari⁽¹⁶⁻²²⁾.

I pazienti diabetici con patologia arteriosa periferica sono generalmente più giovani, presentano un BMI maggiore, sono più spesso neuropatici e manifestano un maggior numero di co-morbilità di tipo cardiovascolare rispetto alla popolazione non diabetica.

La peculiarità clinica dell'arteriopatia ostruttiva nel diabetico è la sua rapida progressione e, diversamente dalla popolazione non diabetica, la sua espressione topografica che è prevalentemente distale e bilaterale inoltre, le pareti arteriose sono molto spesso calcifiche e prevalgono le occlusioni rispetto alle stenosi.

La naturale risposta adattativa alla riduzione di flusso all'interno di un vaso arterioso è la neoangiogenesi ma nel soggetto diabetico questa risulta ridotta e con essa la capacità di generare circoli collaterali di compenso⁽²³⁻²⁹⁾.

Particolarità biologiche

L'endotelio svolge una funzione critica nel mantenimento del flusso sanguigno e della integrità parietale, in condizioni fisiologiche favorisce la vasodilatazione, contrasta l'adesione dei monociti e presenta caratteristiche antitrombotiche e fibrinolitiche.

Le manifestazioni vascolari associate al diabete mellito (macroangiopatia diabetica) risultano da una disfunzione severa dei componenti fisiologici più rappresentativi quali le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e le piastrine.

Sia nel diabete tipo 1 che tipo 2 i meccanismi alla base di una disfunzione vascolare sembrano essere riconducibili alla iperglicemia, allo stress ossidativo, alla formazione di AGE (prodotti di glicosilazione avanzata) e ad alterati livelli di PCR (proteina C reattiva).

In aggiunta nel diabete tipo 2 il costante e persistente stato di infiammazione dell'endotelio altera la funzione vascolare e di conseguenza riveste un importante ruolo nell'eziologia della patologia aterosclerotica.^(30,31)

Fisiologicamente l'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore che inibisce l'attivazione delle piastrine, la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Nel diabete mellito la capacità di vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico è compromessa risultando in una aumentata suscettibilità della parete arteriosa a meccanismi di aterosclerosi⁽³⁾.

È l'iperglicemia cronica che porta alla inibizione della produzione di ossido nitrico per inattivazione del suo enzima di sintesi, e porta anche ad un'aumentata produzione di radicali liberi con incrementato stress ossidativo. Gli acidi grassi liberi, liberati in eccesso dall'insulino-resistenza, riducono ulteriormente l'omeostasi dell'ossido nitrico.

Ruolo determinante nel danno endoteliale e nella progressione della placca aterosclerotica è la persistenza di uno stato pro-infiammatorio^(16,32).

Il diabete inoltre favorisce uno stato procoagulativo per una maggiore aggregazione piastrinica stimolata da fattori intrinseci di attivazione delle piastrine e non bilanciata dall'azione degli inibitori endogeni, che appaiono ridotti.

Inoltre i pazienti diabetici hanno una incrementata espressione di molecole di adesione sulla parete piastrinica. A queste anomalie si aggiunge una coagulazione alterata per incrementati livelli di fibrinogeno, PAI-1, fattore VII, fattore tessutale, tutti fattori procoagulativi e, per ridotti livelli di antitrombina III e proteina C, anticoagulanti endogeni. Quindi in aggiunta ad un potenziamento della funzione piastrinica, l'anomalo stato coagulativo, aggrava la progressione della placca aterosclerotica e di conseguenza la pone a rischio di rottura, oltre a favorire un'occlusione trombotica dell'arteria. La trombosi è stata dimostrata sulle lesioni aterosclerotiche delle coronarie, dell'aorta e delle carotidi, mentre a carico degli arti inferiori è un evento estremamente raro^(33, 34).

Particolarità anatomiche

La distribuzione anatomica delle lesioni arteriose degli arti inferiori è differente tra la popolazione diabetica e quella non diabetica. Nel soggetto diabetico l'arteriopatia periferica coinvolge più comunemente i vasi al disotto del ginocchio, le arterie tibiali e la peroniera, è simmetrica e multisegmentale e le stenosi possono interessare anche i vasi collaterali^(35,36).

Anche la severità della lesione arteriosa è differente tra le due popolazioni, infatti il soggetto diabetico presenta un maggior numero di steno-ostruzioni a livello della femorale profonda, poplitea, peroniera, tibiale anteriore e posteriore fino ad interessare le arterie plantari del piede^(37, 38).

La caratterizzazione della tipologia e dell'estensione delle lesioni arteriose è fondamentale per definire la prognosi clinica. Infatti un coinvolgimento dei vasi infrapoplitei si associa, nel soggetto diabetico, ad un elevato rischio di amputazione maggiore se non sottoposti a rivascolarizzazione distale⁽³⁹⁾.

Evoluzione e prognosi

Il quadro clinico d'esordio è raramente sintomatico (claudicatio e dolore a riposo) mentre più frequentemente aprono la scena clinica lesioni caratteristiche di fasi più avanzate di malattia (lesioni ischemiche e gangrena). Per tale motivo le classificazioni cliniche correntemente in uso sono poco e male applicabili al diabetico ed è più opportuno utilizzare la classificazione delle lesioni della Texas University⁽⁴⁰⁾. L'arteriopatia periferica, presente nel 50% dei pazienti diabetici con lesioni ulcerative, ha ormai consolidato il suo ruolo come fattore prognostico per amputazione maggiore.

La prognosi negativa delle lesioni ulcerative ischemiche diabetiche è probabilmente legata al coesistere di fattori quali, la distribuzione anatomica delle lesioni arteriose, l'infezione, la neuropatia, l'insufficienza renale e la concomitante presenza di altre manifestazioni vascolari che coinvolgono il distretto coronarico e cerebrale.

Circa il 27% dei soggetti diabetici con vasculopatia periferica va incontro nei 5 anni successivi ad una progressione della patologia ed il 4% dei soggetti è sottoposto ad intervento di amputazione maggiore, circa il 20% manifesta un evento cardiovascolare (infarto del miocardio, ictus cerebrali).

Ancora più grave è la prognosi di pazienti diabetici con ischemia critica dell'arto, il 30% può andare incontro ad amputazione maggiore ed il 20% muore ad 1 anno per patologia cardiovascolare⁽⁴¹⁾.

La non rivascularizzazione al pari della presenza di lesioni arteriose a livello dei vasi sotto al ginocchio si è confermata essere un fattore predittivo indipendente di amputazione⁽¹⁴⁾. Anche l'infezione e la dialisi sono risultati fattori prognostici indipendenti sull'evento amputazione maggiore.

Anche la mortalità è più elevata nei soggetti non rivascularizzati, la patologia cardiaca è risultata la causa maggiore di decesso. Se la storia di patologia cardiaca rappresenta un fattore di rischio indipendente per una aumentata mortalità nel soggetto diabetico, anche l'età, la dialisi e l'impossibilità di una procedura di rivascularizzazione distale rappresentano determinanti indipendenti di bassa sopravvivenza.⁽¹⁵⁾

Il rischio della coesistenza di una cardiopatia ischemica in un paziente diabetico con vasculopatia periferica è del 50% e negli ultimi decenni numerosi studi hanno messo in evidenza come in questa categoria di pazienti, con il peggiorare dell'arteriopatia periferica, si verifichi un aumento del numero di decessi per eventi cardiovascolari.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

Riconoscere quindi nel paziente diabetico la presenza di una condizione di vasculopatia periferica è fondamentale per l'elevato rischio associato di morbilità e mortalità cardiovascolare.

La contemporanea presenza di ischemia miocardica silente e non nota, significativamente più frequente nei diabetici che nei non diabetici⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾, deve indurre il clinico ad attuare nel diabetico con vasculopatia periferica un approfondimento diagnostico anche del distretto coronarico, - per smascherare una possibile coronaropatia associata.

Anche la frequente associazione di insufficienza renale cronica (IRC) in trattamento emodialitico nel diabetico con vasculopatia periferica contribuisce a renderne più complessa la gestione clinica.

La peculiarità che contraddistingue tale condizione clinica è la maggiore severità e la più rapida progressione del danno vascolare periferico e sistemico rispetto ai diabetici non in IRC terminale l'infiammazione,

lo stato protrombotico, lo stress ossidativo, l'insulino resistenza e la cistatina C sono stati tutti associati all'aumentata prevalenza di PAD nei diabetici in trattamento dialitico.

Caratteristiche morfologiche principali dell'AOP nel soggetto diabetico in trattamento dialitico sono le diffuse calcificazioni vascolari, il coinvolgimento prevalente delle arterie più distali infra-poplitee e dell'alterata microcircolazione. La patologia renale è tra i più importanti fattori che determinano l'andamento sfavorevole di una lesione ulcerativa. La dialisi è tra i più rilevanti fattori di rischio di ulcerazione ed amputazione in pazienti diabetici^(3,48).

La procedura di rivascularizzazione distale in pazienti dializzati rappresenta una sfida per l'alta suscettibilità alle infezioni, la scarsa capacità di guarigione delle lesioni ulcerative anche a causa dell'uremia, la maggiore complessità dell'arteriopatia ostruttiva periferica che si complica ulteriormente per la presenza di marcate calcificazioni delle pareti vasali. In questa categoria di pazienti il rischio di amputazione maggiore è 4.7 volte più alto rispetto ai soggetti non dializzati⁽⁶⁾.

Inoltre i diabetici con insufficienza renale manifestano un maggior numero di complicanze peri-operatorie quali sepsi, insufficienza cardiaca ed il tasso di mortalità è notevole (range 2.4-13%) a seguito di trattamento di rivascularizzazione chirurgica. L'infarto miocardico è la più frequente causa di morte ed è la stessa severità del quadro renale, nelle sue differenti fasi di patologia, che influenza il rischio di infarto miocardico e morte⁽⁶⁾.

Nonostante la complessità della gestione sia generale che locale dei pazienti diabetici con ischemia dell'arto in trattamento dialitico gli ultimi dati mostrano dei risultati favorevoli per quanto riguarda il salvataggio d'arto con una percentuale ad 1 anno del 65-75%⁽⁵⁰⁾.

- Clinicamente il soggetto diabetico presenta raramente manifestazioni sintomatiche iniziali tipiche della vasculopatia periferica (claudicatio, dolore a riposo) per la frequente concomitanza di una neuropatia sensitivomotoria.
- Per tali motivi non sono utilizzabili le classificazioni della PAD in uso per i non diabetici.
- Frequentemente le manifestazioni iniziali sono lesioni ischemiche, ulcere e gangrena.
- È opportuno utilizzare la classificazione delle lesioni della Texas University.
- La coesistenza di una cardiopatia ischemica (anche silente) nel diabetico con PAD è del 50%: è necessario quindi un approfondimento diagnostico anche nel distretto coronarico e carotideo.
- I pazienti diabetici in IRC e dialisi hanno una PAD più severa e più rapidamente progressiva e di più difficile trattamento.

Percorso diagnostico per livello di cura

Il percorso diagnostico per livello di cura fa riferimento al set minimo di esami che deve essere garantito qualora si sospetti una vasculopatia periferica.

È ovvio che i centri che effettuano prevalentemente screening e gestione delle lesioni meno complesse, dovranno effettuare esami non invasivi che permettano di inquadrare il paziente come ischemico o meno e soprattutto valutare l'eventuale peso negativo della componente ischemica sulla evoluzione della lesione ulcerativa.

È importante sottolineare la necessità di un tempestivo invio del paziente a centri specializzati e multidisciplinari qualora la lesione risulti ischemica.

I dati della letteratura dimostrano lo scarso potenziale riparativo delle lesioni ischemiche e l'elevato rischio che una sovrapposizione infettiva possa trasformare in gangrena una lesione originariamente modesta. Tale rischio aumenta con l'aumentare della durata della lesione ed il perdurare di un trattamento inefficace in assenza di idonea rivascolarizzazione.

La ricerca della vasculopatia periferica deve essere fatta in tutti i soggetti diabetici con ulcera ai piedi.

La valutazione non invasiva inizia dalla ricerca dei polsi arteriosi (femorale, popliteo, pedidio e tibiale posteriore). In realtà mentre la valutazione dei polsi ha un indubbio valore in caso di indagini epidemiologiche, essa presenta evidenti limiti quando si vuole verificare la presenza di una componente ischemica in un paziente con ulcerazione in atto. In particolare il polso pedidio può essere assente fino al 30% di pazienti esenti da patologia vascolare, ha scarsa riproducibilità ed a volte può essere presente nonostante la condizione di ischemia. Il polso tibiale posteriore sembra essere più affidabile e dare informazioni più certe sulla presenza o meno di una condizione ischemica. Deve essere enfatizzato che anche l'occlusione di una sola arteria tibiale o l'interruzione della sola arcata plantare nei diabetici, può portare all'ulcera ischemica. Va pertanto sottolineato che anch'essa presenza di un singolo polso tibiale ben palpabile, non esclude la natura ischemica dell'ulcera.

In ogni caso il limite più grande della valutazione di ischemia con l'utilizzo dei polsi è dato dal fatto che un polso assente non ci dà alcuna informazione sul deficit di perfusione e quindi sul potenziale riparativo della lesione stessa⁽⁵¹⁾. Apelqvist in un'ampia survey di diabetici con ulcera ed ischemia periferica indica in > 50% i pazienti che non sarebbero stati catalogati come ischemici se oltre la palpazione dei polsi non fossero stati sottoposti a valutazione strumentale⁽⁵²⁾.

Inoltre metodiche semeiologiche come la ricerca del polso femorale o i cambiamenti di colore del piede in funzione della posizione, comunemente usate nei non diabetici, possono essere influenzate da molti fattori confondenti per cui la diagnosi di vasculopatia periferica

nel diabetico con sole manovre semeiologiche viene considerata una scienza inesatta^(53,54).

È evidente che in presenza di un'ulcera è necessario effettuare una valutazione più oggettiva, anche perché questa deve guidarci nella scelta terapeutica ed in particolare nella indicazione ad un eventuale intervento di rivascolarizzazione.

La valutazione non invasiva dei pazienti diabetici con ischemia dell'arto può essere effettuata da metodiche ciascuna con vantaggi, svantaggi e soprattutto limiti, per cui molto spesso è necessario integrarle tra loro.

L'indice pressorio caviglia braccio (ankle/brachial index ABI) è definito dal rapporto tra pressione sistolica alla caviglia e pressione sistolica al braccio, è considerato uno dei test di riferimento in quanto riproducibile, sensibile e specifico per la definizione della presenza di una vasculopatia periferica.

Nei diabetici il rapporto ABI andrebbe calcolato con la pressione sistolica alla caviglia minore tra quella rilevata alla TA e TP⁽⁵⁵⁾.

L'American Diabetes Association raccomanda lo screening con l'ABI in tutti i diabetici >50 anni, ed in tutti i diabetici insulinodipendenti anche più giovani ma in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari. In base al valore dell'ABI è possibile definire l'entità della compromissione vascolare periferica. Il valore di ABI 0.91-1.30 è indice di normalità; 0.70-0.90 indice di compromissione iniziale; 0.40-0.69 indice di compromissione significativa; <0.40 indice di una compromissione grave⁽⁵⁶⁾. Dal punto di vista clinico, in presenza di un'ulcera un valore di ABI >0.7 è indicativo di una perfusione ridotta ma comunque sufficiente a garantire la guarigione della lesione stessa. In ogni caso un ABI ridotto è un predittore importante di eventi cardiovascolari e morte prematura. Un ABI >1.30 indica che le arterie sono scarsamente compressibili per la presenza di estese calcificazioni di parete, ma non esclude la presenza di vasculopatia periferica⁽⁵⁷⁾. Tale valore ha già di per sé delle implicazioni prognostiche negative, in quanto correla con la neuropatia periferica⁽⁵⁸⁾ e rappresenta un fattore di rischio per eventi cardiovascolari⁽⁵⁹⁾, ma per quanto riguarda la vasculopatia periferica viene considerato un valore non diagnostico. In alcuni casi, sempre per effetto delle calcificazioni, l'ABI può avere un valore falsamente normale, ma in questo contesto l'esame obiettivo del piede come pure la ricerca dei polsi può aiutare nella diagnosi di vasculopatia periferica⁽⁶⁰⁾. Le calcificazioni di parete sono comuni nei soggetti diabetici di lunga durata, nei soggetti in dialisi, maggiormente se diabetici e negli anziani.

Un test correntemente utilizzato per superare il problema delle calcificazioni è la misurazione della pressione all'alluce ed il rapporto tra la pressione sistolica all'alluce e la pressione sistolica brachiale (toe/brachial index TBI)⁽⁶¹⁾. Questo è possibile perché i vasi delle dita sono generalmente risparmiati dalle calcificazioni. In condizioni di normalità la pressione all'alluce è circa 30 mmHg meno della pressione alla caviglia ed il TBI è >0.75.

Un TBI <0.75 è indicativo di vasculopatia periferica, ma valori assoluti >50 mmHg sono comunque indicativi di una perfusione adeguata a garantire la guarigione di un'ulcera nei pazienti diabetici. Negli stessi soggetti un valore <50 mmHg è indicativo di ischemia critica come pure valori di TBI <0.3 sono indicativi di una perfusione insufficiente per una guarigione. Tale test appare di difficile applicazione nei pazienti con gangrena digitale.

Un test di approfondimento è l'ossimetria transcutanea, che misura la tensione cutanea di ossigeno (TcPO₂), trova indicazione nei pazienti diabetici con lesioni ulcerative o gangrena, claudicatio o dolore a riposo in quanto è una misura della presenza e severità della patologia vascolare, e soprattutto è in grado di dare informazioni sul potenziale riparativo di una lesione⁽⁶²⁾. Valori < 30 mmHg sono indicativi di uno scarso potenziale riparativo.

Il valore di riferimento è circa 50 mmHg. Il rapporto tra valore di Tc PO₂ e livello di perfusione non ha un andamento lineare perchè valori uguali a zero, non indicativi in realtà di assenza di flusso quanto piuttosto di una grave ischemia in cui tutto l'ossigeno disponibile è consumato a livello dei tessuti. Esiste tutta una serie di condizioni in cui il valore dell'esame deve essere preso con cautela ad esempio quando è presente un edema periferico oppure una cellulite diffusa che possono influenzare la rilevazione e dare valori inattendibili.

La tcPO₂ è utilizzata anche per la definizione dei livelli di amputazione in quanto in grado di predire con buona probabilità la guarigione della ferita chirurgica quando sono presenti valori > 50 mmHg, tale guarigione appare incerta con valori tra 30 e 50, improbabile con valori < 30⁽⁶³⁾.

Per completare lo studio morfologico-funzionale dell'albero vascolare si pone indicazione all'esecuzione di un ecocolordoppler⁽⁶⁴⁾.

Sarà cura del singolo centro decidere se le informazioni fornite sono sufficienti per avviare il paziente alla rivascolarizzazione oppure se sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici mediante AngioRM o AngioTC.

È da sottolineare che le linee guida dell'ACC/AHA raccomandano l'utilizzo dell'AngioRM rispetto all'AngioTC per la migliore definizione e i minori rischi derivanti dalla tecnica stessa⁽⁶⁵⁾.

L'arteriografia, esame invasivo, non va mai considerato come tecnica diagnostica di per se, ma rappresenta la prima fase dell'approccio terapeutico; essa potrà essere proposta a scopo diagnostico esclusivamente nei casi in cui le altre metodiche abbiano fallito nella definizione della topografia della malattia arteriosa steno-ostruttiva.

Diagnostica vascolare propedeutica alla rivascolarizzazione

La valutazione pre-intervento di salvataggio d'arto del paziente diabetico è attualmente uno dei temi più dibattuti in quanto la necessità di ottenere una caratte-

rizzazione il più possibile ampia del distretto vascolare arterioso con vasculopatia avanzata si scontra sia con la necessità di essere il meno invasivi possibile sia con i costi elevati delle tecniche diagnostiche più avanzate.

Nonostante il tumultuoso progresso delle tecniche d'imaging vascolare non si è tuttavia giunti ad ottenere una tecnica gold-standard che soddisfi tutte le necessità diagnostiche.

Una corretta valutazione del paziente con vasculopatia periferica non può limitarsi allo studio degli arti inferiori, ma deve comprendere i vasi epiaortici, l'aorta addominale e le arterie renali, questa valutazione spesso non viene eseguita con conseguente aumento delle complicanze associate all'intervento.

Le tecniche vascolari attualmente utilizzate nello studio vascolare sono: Eco-Color-Doppler, l'Angio-Tc e l'Angio-RM.

L'eco-Color-Doppler (ECD) è considerata la tecnica di prima istanza nello studio vascolare, tanto da essere considerato in molti centri un esame esaustivo ai fini di una valutazione pre-procedurale.

Il principale vantaggio di questa tecnica è certamente correlato ad una elevata sensibilità e specificità associata alla non invasività⁽⁶⁶⁾. Inoltre lo studio ecocolor doppler ha la peculiarità di poter fornire informazioni sull'emodinamica dell'arteriopatia ostruttiva e sullo stato del run-off. Tuttavia, questa tecnica è sempre stata limitata da due principali fattori: l'operatore dipendenza e le condizioni del paziente⁽⁶⁷⁾. In centri ad elevato volume di esami i risultati del doppler sono sicuramente meno condizionati da questi fattori, sebbene una valutazione completa che comprenda le arterie renali, l'aorta addominale, gli assi iliaci, gli assi femoro-poplitei ed i vasi di gamba necessiti di tempi tecnici maggiori.

L'utilizzo di tecniche di studio di seconda istanza, quali la Angio-TC e l'angioRM ha consentito di ottenere immagini panoramiche e ripetibili che consentono non soltanto la pianificazione dell'intervento, ma anche la valutazione contemporanea di eventuali altre sedi di patologia vascolare in pochi minuti⁽⁶⁸⁾. Limite di queste tecniche è il costo significativo e la ridotta disponibilità.

L'Angio RM (ARM) sta acquisendo sempre più un ruolo importante nella diagnostica pre-rivascolarizzazione anche grazie alle bobine di nuova generazione che, grazie all'ampia panoramicità ottenibile, consentono di estendere lo studio dal circolo intracranico all'arcata plantare, utilizzando peraltro mezzi di contrasto che non hanno nefrotossicità. Le performance in termini di sensibilità e specificità della RM nella maggior parte dei distretti vascolari sono estremamente elevate, fino a valori sovrapponibili all'angiografia standard a livello del distretto aorto iliaco, degli assi femoro poplitei, a livello renale e carotideo; i principali limiti sono correlati alla contaminazione venosa a livello del piede, alla mancanza di informazioni sul tipo di placca (calcifica, lipidica o fibrosa) che determina la steno-ostruzione, alla presenza di artefatti ferromagnetici (stent metallici,

artroprotesi) con assenza di segnale a tale livello e alle controindicazioni generali allo studio RM (pace-maker, claustrofobia, protesi o suture metalliche)⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

L'angio-TC multistrato è considerata ad oggi l'esame gold standard nella maggior parte dei distretti vascolari con valori di sensibilità e specificità sovrapponibili alla arteriografia; questa tecnica rispetto alla RM risente meno di artefatti ferromagnetici ed è in grado di caratterizzare in modo ottimale il tipo di placca che determina la steno-ostruzione permettendo di scegliere il tipo di tecnica e di materiale più idoneo ad ogni singola procedura. Inoltre rispetto alla RM può fornire informazioni aggiuntive sui parenchimi circostanti e sulla eventuale presenza di comorbidità associate. Inoltre l'evoluzione tecnologica in questo settore ha consentito di ridurre al minimo i tempi di acquisizione, che arrivano ad essere di pochi secondi, e di ridurre la dose di radiazione al paziente a valori accettabili. Il principale limite di questa tecnica rimane nell'utilizzo di mezzi di contrasto organo-iodati che, sebbene in una percentuale sempre minore, possono avere un effetto nefrotossico in questa specifica categoria di pazienti, soprattutto se si considera che a questo studio deve associarsi il trattamento endovascolare con arteriografia relativa ed utilizzo dello stesso tipo di contrasto^(70,71).

- La ricerca della vasculopatia periferica deve essere fatta in tutti i soggetti diabetici con ulcera ai piedi.
- L'ABI (o in alternativa il TBI) è considerato un buon test di screening.
- La diagnosi di vasculopatia periferica nel diabetico con solo manovre semeiologiche non è affidabile.
- La valutazione non invasiva della PAD nei diabetici comporta l'integrazione di diversi esami.
- La Ossimetria Transcutanea (tcPO₂) è in grado di predire il potenziale ripartivo della lesione ischemica o ulcerativa.
- L'ecocolordoppler fornisce informazioni morfologiche e funzionali, ha elevata sensibilità e specificità.
- L'angio RMN o l'AngioTC vanno effettuati quando sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici.
- L'arteriografia non va mai considerata un esame esclusivamente diagnostico

La terapia medica

Al momento attuale non sono presenti in letteratura dati relativi al trattamento medico della vasculopatia periferica nel diabetico in alternativa alla rivascolarizzazione. È invece importante sottolineare il ruolo della correzione dei fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare soprattutto nella fase perioperatoria e nel follow-up dei pazienti rivascolarizzati

Vasodilatatori

Nel trattamento della Arteriopatia Ostruttiva degli Arti Inferiori nei pazienti diabetici la terapia medica con

prostanoidi, intesa come infusione endovena di analogo stabile della prostaciclina (PGI₂) Iloprost/Alprostar per 3-4 settimane non rappresenta una alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica⁽⁷²⁾.

Non sono stati effettuati trials clinici randomizzati e controllati di confronto di efficacia con la terapia chirurgica nei pazienti con ischemia critica né si potranno organizzare per la problematica etica.

La terapia con prostanoidi nel trattamento della ischemia cronica degli arti inferiori assume rilevanza nell'alleviare il dolore nell'attesa di rivascolarizzazione chirurgica, nel migliorare la perfusione post-rivascolarizzazione e nel migliorare la qualità di vita⁽⁷³⁾.

Antiaggreganti/anticoagulanti

Per quanto riguarda la terapia antitrombotica/anticoagulante nella prevenzione primaria e secondaria dell'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori suggeriamo le linee guida pratiche della American College of Chest

Physicians 9Th del 2012⁽⁷⁴⁾, tenendo presente che il diabete condiziona comunque uno stadio di rischio superiore ed una documentata resistenza agli antiaggreganti^(75,76).

In pazienti diabetici con età >50anni asintomatici per PAD attuare la prevenzione primaria utilizzando monoterapia giornaliera con aspirina (75-100mg) a lungo termine come suggerito anche per gli eventi cardiovascolari.

Per la prevenzione secondaria vanno distinti i diversi stadi:

- PAD sintomatica (claudicatio intermittens): aspirina (75-100mg/die) o clopidogrel (75mg/die)
Sconsigliati la doppia antiaggregazione e gli anticoagulanti
- PAD con claudicatio intermittens e riduzione della capacità di esercizio fisico (senza lesioni): cilostazolo (100-200mg/die) in aggiunta ad aspirina (75-100mg/die) o clopidogrel (75mg/die)
Sconsigliati la pentossifillina, gli eparinoidi e prostanoidi
- CLI ovvero PAD sintomatica ed ischemia critica/ dolore a riposo/lesioni ischemiche in attesa di rivascolarizzazione aspirina (75-100mg/die) o clopidogrel (75mg/die)
- Prima e dopo PTA doppia antiaggregazione con aspirina (75-100mg/die) e clopidogrel (75mg/die) per 1 mese ed a seguire singola antiaggregazione a lungo termine
- Dopo by-pass doppia antiaggregazione con aspirina (75-100mg/die) e clopidogrel (75mg/die) per 1 anno piuttosto che singola antiaggregazione e anticoagulante;
- Le linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare riportano che nei primi 6 mesi dopo una rivascolarizzazione chirurgica l'utilizzo di anticoagulanti orali aumenti la pervietà primaria del graft, sebbene non se ne tragga una raccomandazione di grado elevato⁽⁷⁷⁾.

Il ruolo dei più moderni anticoagulanti è ancora da valutare soprattutto in termini di costo/efficacia e rischio di sanguinamento rispetto all'indubbio vantaggio del meno frequente controllo ematochimico.

- Non vi sono evidenze sull'uso di terapia medica nella PAD del diabetico in alternativa alla rivascolarizzazione.
- Fondamentale la correzione dei fattori di rischio nella fase perioperatoria e nel follow-up.
- I vasodilatatori non trovano indicazione nella PAD del diabetico.
- La terapia antiaggregante è sempre indicata nei diabetici con PAD

Il paziente non rivascolarizzabile o candidato ad amputazione primaria

Utilizzo cellule staminali

Una quota di pazienti diabetici, fortunatamente sempre più piccola, presenta un quadro di ischemia critica non rivascolarizzabile. La loro prognosi ad un anno risulta essere particolarmente severa. Di qui la necessità di individuare nuove strategie di cura. Tra queste è stata recentemente proposta la rivascolarizzazione "non chirurgica" con l'utilizzo di cellule staminali.

L'occlusione cronica di un vaso arterioso a livello di un arto risulta essere un potente stimolo per l'avvio di una neoangiogenesi con lo sviluppo di circoli collaterali. Allo stesso modo la presenza di un quadro di ischemia critica determina un'iperattivazione dei meccanismi di neoangiogenesi che hanno la finalità di riparare il danno ischemico. L'immissione di cellule staminali totipotenti ed indifferenziate potrebbe amplificare il meccanismo della riparazione attraverso la neoangiogenesi. I problemi e le questioni aperte riguardano: quali cellule staminali utilizzare, se autologhe o eterologhe; i siti di prelievo delle stesse; le modalità di impianto nell'arto ischemico. Una metanalisi pubblicata sul *Journal Vascular Surgery* nel 2011, riporta l'efficacia della terapia cellulare nell'evitare l'amputazione maggiore⁽⁷⁸⁾. In Italia un'esperienza analoga⁽⁷⁹⁾ riporta i risultati preliminari in un gruppo di 10 pazienti, candidati ad amputazione e sottoposti ad autotrapianto con cellule staminali autologhe prelevate dal midollo osseo con un solo caso di amputazione maggiore a distanza di 18 mesi.

Ulteriori esperienze sono necessarie per confermare l'efficacia della terapia cellulare con cellule staminali prima che questa metodica entri a far parte del bagaglio terapeutico della PAD.

L'amputazione primaria

Si definisce amputazione primaria, un intervento demolitivo non preceduto da nessun tentativo di rivascolarizzazione. L'amputazione è da prendere in considerazione come terapia primaria solo in alcuni casi di piede diabetico. Le amputazioni maggiori (sopra la

caviglia) nel piede diabetico sono necessarie e indicate quando si presenta uno stato settico legato alla gangrena del piede non controllabile con la terapia antibiotica. In questo contesto è lo stato generale a condizionare la scelta amputativa in quanto un intervento tardivo potrebbe compromettere la sopravvivenza del paziente.

Un ulteriore aspetto da valutare è la funzionalità residua dell'arto in fase post riparativa: una necrosi estesa alla maggior parte del piede impedisce con presumibile certezza una ripresa funzionale del piede stesso e quindi è inutile procedere ad una rivascolarizzazione.

In particolare alcuni pazienti, indipendentemente dalla lesione del piede, hanno già un deficit funzionale (esiti di ictus, atteggiamento dell'arto in flessione etc) che di fatto impedisce la deambulazione. In questi casi l'amputazione maggiore non solo non modifica la qualità della vita, ma addirittura può rappresentare un miglioramento della stessa perchè permette la risoluzione tempestiva di un problema clinico importante e la risoluzione del dolore.

L'impossibilità di riparare il danno arterioso è divenuta la principale indicazione alle amputazioni primarie, per circa il 60% dei pazienti. I pazienti allettati con piede diabetico hanno una contrattura spastica degli arti in posizione antalgica. Questi pazienti non hanno particolari vantaggi da una ricostruzione vascolare aggressiva e un'amputazione primaria può essere un'opzione terapeutica appropriata.

È implicito che un primario goal dell'amputazione è ottenere la guarigione dell'estremità più distalmente possibile. L'energia spesa per la deambulazione aumenta con l'aumentare del livello di amputazione. La conservazione dell'articolazione del ginocchio e di una buona porzione di tibia permette l'uso di protesi leggere, e permette una deambulazione precoce e indipendente a pazienti anziani o defedati. In conclusione il livello ideale di amputazione è il livello più distale che ha possibilità di guarire. La possibilità di guarigione di amputazione sopra il ginocchio è di circa il 90% rispetto all'80% delle amputazioni con conservazione dell'articolazione. Nella pratica clinica la capacità di guarigione ad un determinato livello può essere predetta sulla base della pressione parziale di O₂ tissutale.

Il ritorno alla deambulazione riveste un ruolo essenziale nella qualità della vita di questi pazienti, Gli enormi passi in avanti fatti nel campo della protesizzazione e della riabilitazione hanno fatto sì che deambulare sia una reale possibilità per oltre il 50% di questi pazienti.

- L'amputazione primaria è indicata in caso di infezione, che minacci la vita del paziente, e di necrosi estesa a tutto il piede.

Indicazioni alla rivascolarizzazione

L'ischemia periferica è fattore di rischio per amputazione^(52,80,81), per tale motivo la vasculopatia periferica necessita di una diagnosi precoce al fine di mettere

in atto tempestivamente tutte le strategie terapeutiche atte ad evitare l'evento demolitivo.

Nel momento in cui ci si trova davanti ad una lesione ulcerativa in un paziente diabetico con vasculopatia periferica bisogna innanzitutto valutare l'utilità di un intervento di rivascularizzazione ed in secondo luogo effettuare la scelta della metodica di rivascularizzazione anche sulla base dei seguenti criteri clinici: il potenziale riparativo della lesione, le condizioni locali del piede e la sua funzionalità in fase post riparativa, le condizioni dell'albero vascolare ed infine le condizioni generali del paziente.

Per potenziale riparativo si intende la reale possibilità di guarigione che la lesione presenta in funzione della perfusione del piede. Da questo punto di vista l'ossimetria transcutanea e la valutazione della pressione all'alluce possono essere di aiuto in quanto registrano, al di là di stenosi, ostruzioni, circoli collaterali, con una certa precisione se il flusso ematico distale è sufficiente a garantire la riparazione tissutale. Secondo la TASC 2⁽⁸²⁾ le lesioni a carico del piede vanno generalmente incontro a guarigione se la pressione all'alluce è > 50 mmHg e se la TcPO2 è > 50 mmHg viceversa la possibilità di guarigione è remota se entrambi i parametri presentano valori < 30mmHg. Deve essere però puntualizzato che la TASC non fa riferimento specificatamente ai diabetici ed include quindi anche la popolazione non diabetica. Faglia, in una popolazione esclusivamente diabetica, rivede criticamente i livelli di TcPO2 e pone per i valori inferiori a 34 mmHg una indicazione assoluta alla rivascularizzazione con una probabilità di amputazione pari ad 85% in caso di mancata rivascularizzazione, per i valori di ossimetria compresi tra 34 e 40 mmHg una indicazione meno pressante alla rivascularizzazione, ma una considerevole residua probabilità di amputazione, quantizzabile intorno al 20%. Infine per i pazienti con valori ossimetrici > 40 mmHg l'indicazione ad una rivascularizzazione può essere presa in considerazione laddove la perdita di tessuto è significativa ed in qualche maniera si vuole velocizzare la riparazione o laddove è presente una osteomielite che si vuole trattare in maniera conservativa⁽⁸³⁾.

In ogni caso una volta che è stato identificato un deficit di perfusione la rivascularizzazione deve essere sempre presa in considerazione.

Un'altra evenienza da sottolineare è quella che si determina quando apparentemente l'arto è perfuso con valori di TcPO2 > 40 o la pressione all'alluce > 50mmHg, ma la lesione nonostante un ottimale trattamento locale non mostra segni di evoluzione verso la guarigione. Una volta escluse influenze negative di carattere generale, come ad esempio una condizione di malnutrizione, o condizioni locali come la presenza di una sottostante osteomielite, va sempre presa in considerazione la possibilità che le valutazioni non invasive abbiano sovrastimato la perfusione periferica e di fatto l'ulcera non evolve positivamente perchè è presente

una condizione ischemica non adeguatamente evidenziata. Quindi in presenza di ulcera che non evolve positivamente nell'arco di 4-6 settimane una componente ischemica va sempre sospettata.

Le condizioni del piede e le sue potenzialità di recupero funzionale in fase post riparativa possono innanzitutto condizionare la scelta terapeutica in termini di salvataggio d'arto o amputazione primaria. A volte una vasculopatia periferica nel diabetico può manifestarsi direttamente con un quadro di gangrena, indurre la falsa convinzione che un intervento di rivascularizzazione sia tardivo e quindi inutile⁽⁸⁴⁾ e condizionare una scelta di tipo amputativo. Va sempre però tenuta in considerazione la possibilità che il quadro clinico locale appaia più compromesso della realtà, perchè la componente infettiva (reversibile con idonea terapia) può condizionare pesantemente il quadro clinico ed in realtà è possibile salvare un arto che a prima impressione sembra definitivamente perso.

Esistono però dei quadri clinici in cui il coinvolgimento è tale che non c'è praticamente alcuna possibilità di salvare il piede ed è necessario ricorrere ad una amputazione maggiore. Anche in tali casi però, come nei casi di amputazione parziale del piede è indispensabile studiare l'albero vascolare perchè la correzione di una ischemia sottostante può innanzitutto permettere una distalizzazione dell'amputazione e garantire una migliore e tempestiva guarigione del moncone amputativo.

Le condizioni locali del piede non devono condizionare in maniera assoluta la scelta terapeutica nè quando l'estensione della lesione sembra non permettere il salvataggio dell'arto ma nemmeno quando le lesioni sono piccole e per tale motivo sembrano non essere degne di approfondimento diagnostico.

In realtà vari studi dimostrano che la dimensione dell'ulcera è un fattore di rischio per mancata guarigione e per amputazione maggiore^(3,11).

Questa osservazione apparentemente ovvia e cioè che ad ulcera grande corrisponde un rischio aumentato di amputazione, in realtà sottende un aspetto estremamente importante della gestione del piede diabetico laddove si conviene che le lesioni del piede non nascono mai grandi ma lo diventano perchè la cura è stata inadeguata e quindi inefficace o peggio ancora il quadro è stato completamente sottovalutato e cure non idonee sono state perseguite per tempi troppo lunghi. Anche per il piede vale il concetto del "Time is tissue" per cui cure tardive o inadeguate comportano la perdita irreversibile di porzioni di tessuto del piede⁽⁸⁵⁾. In particolare è stato dimostrato che laddove un piede acuto con un flemmone venga inviato immediatamente ad un centro di terzo livello gli esiti in termini di amputazioni sono sicuramente migliori rispetto a quando invece c'è un passaggio intermedio in altra struttura ospedaliera non idonea alla gestione del caso, con relativa perdita di tempo. Tutto questo perchè le cure necessarie e cioè,

adeguato debridement chirurgico e rivascolarizzazione distale, vengono effettuate in maniera tempestiva^(86,87).

Il coinvolgimento dell'albero vascolare è un elemento in grado di condizionare significativamente sia la scelta di effettuare una rivascolarizzazione sia la modalità con cui effettuarla. Sarà importante valutare la condizione delle arterie iliache e femorali comuni per poter definire il tipo di intervento. Altrettanto importante è valutare il run-off distale. Una rivascolarizzazione anche ottimale non ha modo di persistere nel tempo se non viene garantito un adeguato flusso a valle della rivascolarizzazione stessa. In ogni caso qualunque sia la scelta endo luminale o chirurgica con by-pass la rivascolarizzazione deve permettere la ricostituzione di un flusso diretto fino alla pedidia e/o alla arcata plantare⁽⁸⁸⁾.

Un ulteriore aspetto è dato dalle condizioni generali del paziente su cui andiamo a porre indicazione di intervento di rivascolarizzazione. Gli elementi che bisogna prendere in considerazione sono numerosi e tra questi ad esempio al primo posto l'aspettativa di vita e la presenza di comorbidità. Appare chiaro quindi che il paziente va innanzitutto inquadrato dal punto di vista internistico generale.

Uno degli argomenti dibattuti è quello relativo alla aspettativa di vita. I sostenitori della rivascolarizzazione periferica mediante by pass pongono 2 anni come aspettativa minima di vita per un approccio chirurgico, mentre ci sarebbe un generale atteggiamento negativo con entrambe le tecniche per i pazienti con aspettativa <6-12 mesi⁽⁸⁹⁾. Probabilmente è corretto non generalizzare e valutare di volta in volta anche in funzione dell'eventuale miglioramento della qualità di vita legato al controllo del dolore nel momento in cui l'ischemia viene rimossa. Per quel che riguarda le comorbidità va tenuto in attesa valutazione tutto l'albero vascolare: un paziente con vasculopatia periferica può avere una concomitante patologia coronarica nella metà dei casi, una concomitante patologia carotidea in un altro terzo dei casi ed in circa 15-20% dei casi le due condizioni possono concomitare⁽⁹⁰⁾. Da quanto detto ne derivano delle considerazioni di carattere diagnostico e terapeutico.

Per quel che concerne la diagnostica non bisogna mai sottoporre un paziente diabetico ad una rivascolarizzazione distale se non è stato almeno sottoposto ad una valutazione cardiologica (stato emodinamico ed eventuale studio della riserva coronarica) ed ad un ecodoppler dei tronchi sovraortici (ricerca di placche emodinamicamente significative nel territorio della carotide interna). È evidente che, se il paziente dovesse avere in questi distretti una condizione meritevole di intervento, tale intervento avrebbe la priorità.

Il diabete e l'insufficienza renale terminale sono fattori di rischio indipendenti di vasculopatia periferica. La prevalenza della PAD tra i pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico è stata riportata fino ad una percentuale del 77%⁽⁹¹⁾. L'insufficienza renale pre-

dice in maniera indipendente la mancata guarigione di ulcere ischemiche e neuroischemiche e l'amputazione maggiore^(48,92,93).

Amputazioni primarie vengono riportate in percentuali comprese tra 22 e 44% per lesioni ischemiche in pazienti in dialisi. Questi pazienti sono difficili da trattare e la mortalità a breve termine è elevata e questo potrebbe influenzare negativamente la decisione di effettuare una procedura di rivascolarizzazione⁽⁹⁴⁾. In una casistica di circa 1000 pazienti diabetici con ulcere ischemiche o neuro-ischemiche, gli outcomes maggiori in termini di guarigioni, amputazioni maggiori e decessi erano peggiorativi per i pazienti che erano in dialisi rispetto agli altri⁽⁹⁵⁾. In un'altra casistica viene riportata una mortalità perioperatoria compresa tra 3 e 17 % dopo interventi di rivascolarizzazione chirurgica (prevalentemente per cardiopatia ischemica) e una bassa sopravvivenza anche a lungo termine (45%). Viene riportato anche un basso salvataggio d'arto con percentuali comprese tra 40 e 76% tra i pazienti sopravvissuti ed in genere la perdita dell'arto è dovuta alla ischemia persistente, all'estensione della gangrena, alla presenza di una infezione non controllata ed un esteso coinvolgimento del calcagno e dell'avampiede.

Anche la bassa frazione di eiezione e lo scarso run-off distale sono elementi peggiorativi degli esiti^(96,97).

Una delle valutazioni più estese presenti in letteratura è quella di Venermo⁽⁹⁸⁾ che in una revisione della propria casistica di pazienti diabetici con PAD e lesioni agli arti inferiori conferma che i diabetici in generale hanno gli outcomes di salvataggio d'arto, amputazione e morte peggiori che nei non diabetici, ma poi andando a descrivere il limb salvage dei diabetici con diverso grado di compromissione della funzione renale (espressi come classi CKD) mostra come ad 1 anno il limb salvage rate dei diabetici in classe 1-2 è del 71 % ed invece quelli appartenenti alla classe 3-5 hanno un limb salvage rate del 56.5% che include un 61.4% di quelli che hanno un'ulcera rispetto al 40.7 di quelli che invece hanno gangrena. In genere i dializzati sottoposti a bypass sembrerebbero andare peggio di quelli trattati con PTA⁽⁹⁹⁾ e questo sarebbe confermato anche da una recente casistica giapponese⁽¹⁰⁰⁾.

Per quel che riguarda in particolare il trattamento endovascolare nei pazienti diabetici con insufficienza renale Lepantolo⁽⁶⁾ afferma che "sebbene non ci siano evidenze per supportare un trattamento endovascolare al posto del by-pass in questi pazienti ad alto rischio, la rivascolarizzazione endoluminale appare attraente come trattamento da considerare come prima opzione ammesso che il flusso adeguato possa essere portato all'area dell'ulcera". In realtà i lavori non sono molti. Rabellino⁽¹⁰¹⁾ utilizzando la tecnica endovascolare raggiunge un limb salvage del 58.6% con un followup medio di 15 mesi. Graziani⁽⁵⁰⁾ in una casistica contenente pazienti in dialisi senza o con diabete (54%) registra un salvataggio d'arto intorno ad 80%.

Infine in una casistica recente in cui sono stati seguiti pazienti diabetici con PAD e lesioni gravi del piede⁽¹¹⁾, i pazienti in dialisi hanno sicuramente degli outcomes peggiori rispetto ai diabetici non in dialisi, ma in ogni caso si riesce a registrare un limb salvage rate ad un anno del 57% ottenuta in una casistica non selezionata di casi conseguenti.⁽¹⁰³⁾

L'età dei pazienti è un'altra variabile da prendere in considerazione, anche se si tratta di "fattore di rischio non modificabile". Ovviamente i soggetti adulti fino ai 65-70 anni non pongono alcun problema relativo all'età ed una eventuale scelta chirurgica può essere effettuata più liberamente ovviamente quando l'età clinica corrisponde a quella anagrafica. Diverso è il discorso per i soggetti anziani che hanno maggiori comorbidità. Nelle casistiche riportate sia con by-pass che con angioplastica l'età non esercita mai un impedimento. I dati dimostrano che comunque anche le persone anziane hanno giovamento in termini di limb salvage dall'effettuare la rivascolarizzazione anche se però l'aspettativa finale di vita non cambia⁽¹⁰⁴⁾.

In conclusione nel paziente diabetico, come nel paziente non diabetico, l'indicazione alla rivascolarizzazione nasce dal quadro clinico.

È indicato un intervento di rivascolarizzazione nei pazienti in cui è stata diagnosticata una arteriopatia ostruttiva cronica ed in cui siano presenti i seguenti quadri clinici:

- presenza di claudicatio invalidante e/o dolore a riposo
- presenza di lesione trofica in presenza di una TcPO₂ < 30 mmHg o nei casi in cui la lesione trofica adeguatamente trattata per un mese non tende a guarigione.

Possono essere valutati come criteri di esclusione (assoluti o relativi) per la rivascolarizzazione l'aspettativa di vita < 6 mesi, le patologie psichiatriche, la flessione antalgica della gamba sulla coscia non suscettibile di trattamento, l'allettamento cronico del paziente, l'assenza di deambulazione.

- Una volta diagnosticato un deficit di perfusione la rivascolarizzazione deve essere sempre presa in considerazione.
- Trattamenti chirurgici di eventuali deficit perfusivi coronarici e/o carotidei hanno la priorità rispetto alla rivascolarizzazione periferica.
- Anche i pazienti diabetici affetti da IRC in dialisi possono essere candidati alla rivascolarizzazione:
 - diagnosi di arteriopatia ostruttiva cronica
 - presenza di claudicatio invalidante e/o dolore a riposo
 - presenza di lesione trofica con tcPO₂ <30mm di HG
 - ulcera adeguatamente trattata per un mese senza segni di guarigione
- Criteri di esclusione alla rivascolarizzazione
 - aspettativa di vita < 6 mesi
 - gravi patologie psichiatriche

- assenza di deambulazione
- flessione antalgica della gamba non suscettibile di trattamento

Scelta della tecnica di rivascolarizzazione: l'approccio "Angioplasty First"

Numerosi studi hanno valutato il ruolo della rivascolarizzazione percutanea (PTA) nei pazienti diabetici affetti da ischemia periferica critica, soprattutto legata a malattia dei vasi infra-poplitei^(2,10,11,13-15,105-116). I risultati complessivi di questi studi sono favorevoli per quanto riguarda la fattibilità della procedura, l'efficacia tecnica, il ridotto numero di complicanze e le percentuali di salvataggio d'arto.

Se da un lato la rivascolarizzazione chirurgica garantisce una pervietà a distanza dei bypass migliore di quella dell'angioplastica, gravata da elevate percentuali di restenosi⁽¹¹⁷⁻¹²⁰⁾, dall'altro l'angioplastica è proponibile anche in pazienti che non possono essere candidati al bypass a causa delle pesanti comorbidità, della ridotta aspettativa di vita, del coinvolgimento nella sofferenza tissutale dei possibili siti di anastomosi distale, della non disponibilità di vene adeguate o dell'assenza di un'adeguata "landing zone"^(2,11,13,104,114).

Molti pazienti affetti da ischemia critica sono pazienti anziani con elevata comorbidità ed elevato rischio operatorio^(27,121), in questi casi una procedura di rivascolarizzazione chirurgica non è proponibile, mentre una procedura percutanea, ridotta tecnicamente alla minima invasività possibile, può ancora essere considerata al fine comunque di migliorare la qualità di vita. La procedura di angioplastica non necessita di anestesia generale e può essere effettuata con modeste controindicazioni in soggetti cardiopatici e nefropatici con elevato rischio chirurgico-anestesiológico^(2,13,114). In casi complessi la procedura può essere divisa in più step, onde ridurre lo stress ed i volumi di mezzo di contrasto somministrato, valutando dopo ogni fase il risultato clinico e la funzione renale e procedendo ad una rivascolarizzazione più approfondita solo in caso di necessità e dopo aver verificato il non deterioramento della funzione renale.

L'angioplastica può essere facilmente ripetuta in caso di restenosi/occlusione o essere effettuata dopo fallimento di bypass^(2,122-124).

Esiste inoltre un grande sforzo industriale verso la creazione di strumenti nuovi (palloni a basso profilo e di grande lunghezza, palloni a rilascio di farmaco, ateroscleroti, stent non medicati e medicati etc.) che rendono l'angioplastica sempre più proponibile anche in situazioni di malattia estrema e soprattutto che garantiscono una migliore pervietà a distanza dei vasi trattati⁽¹²⁴⁻¹²⁹⁾.

Nei pazienti che possono essere trattati con entrambe le metodiche, chirurgica o percutanea, qualora si decida per un approccio "angioplasty first strategy" deve essere seguita la regola fondamentale di rispetto delle cosiddette "landing zones" chirurgiche. In generale è

possibile affermare che l'angioplastica non impedisce, in caso di fallimento, il successivo confezionamento di bypass⁽¹³⁰⁾. Esistono tuttavia segnalazioni contrarie indicative di come una procedura di bypass distale dopo fallimento della rivascularizzazione percutanea sia più difficile ed associata con un incremento di complicanze e fallimenti^(131, 132). È pertanto imperativo che la procedura di rivascularizzazione percutanea venga eseguita da operatori esperti in grado pertanto di identificare correttamente e di rispettare tecnicamente le cosiddette "landing zones" per eventuali bypass distali di salvataggio da effettuarsi in caso di fallimento della procedura percutanea. Anche l'uso di stent va effettuato con estrema attenzione, in quanto un'eventuale restenosi/riocclusione rende il successivo trattamento problematico o impossibile sia dal punto di vista chirurgico che percutaneo.

Viceversa è da segnalare come anche l'opzione chirurgica debba rispettare le ipotesi di futuro trattamento percutaneo: la chiusura definitiva della femorale superficiale mediante legatura, per esempio, rende impossibile un eventuale re intervento percutaneo volto a ristabilire pervietà della stessa in caso di fallimento dei bypass.

Anche nel contesto di un approccio "angioplasty first", persistono alcuni quadri ostruttivi vascolari di pertinenza prevalentemente chirurgica:

La patologia ostruttiva coinvolgente la femorale comune e la sua biforcazione. Si tratta di una patologia generalmente non correlata all'arteriopatia diabetica⁽¹³³⁾, trattabile con un intervento chirurgico risolutivo, di scarso impegno anestesiológico e traumatico, proponibile praticamente in tutti i pazienti che ne sono affetti.

Occlusioni estremamente lunghe degli assi femoro-popliteo ed infrapopliteo. *Sull'entità di tale estensione non esiste un parere univoco e l'expertise locale assume dunque una particolare rilevanza.* Il trattamento percutaneo di tali lesioni è attualmente gravato da elevata incidenza di restenosi e di ripetizione della procedura^(118,133,134), mentre il bypass distale in vena autologa si propone come la soluzione più efficace e duratura^(117,118,135).

La rivascularizzazione chirurgica mediante bypass va effettuata dopo adeguato imaging dell'albero vascolare (ecocolordoppler angio-TC, angio RMN o angiografia) considerando una serie di importanti variabili che ne condizionano il successo e le complicanze come riportato nella flow chart allegata (Figura 1).

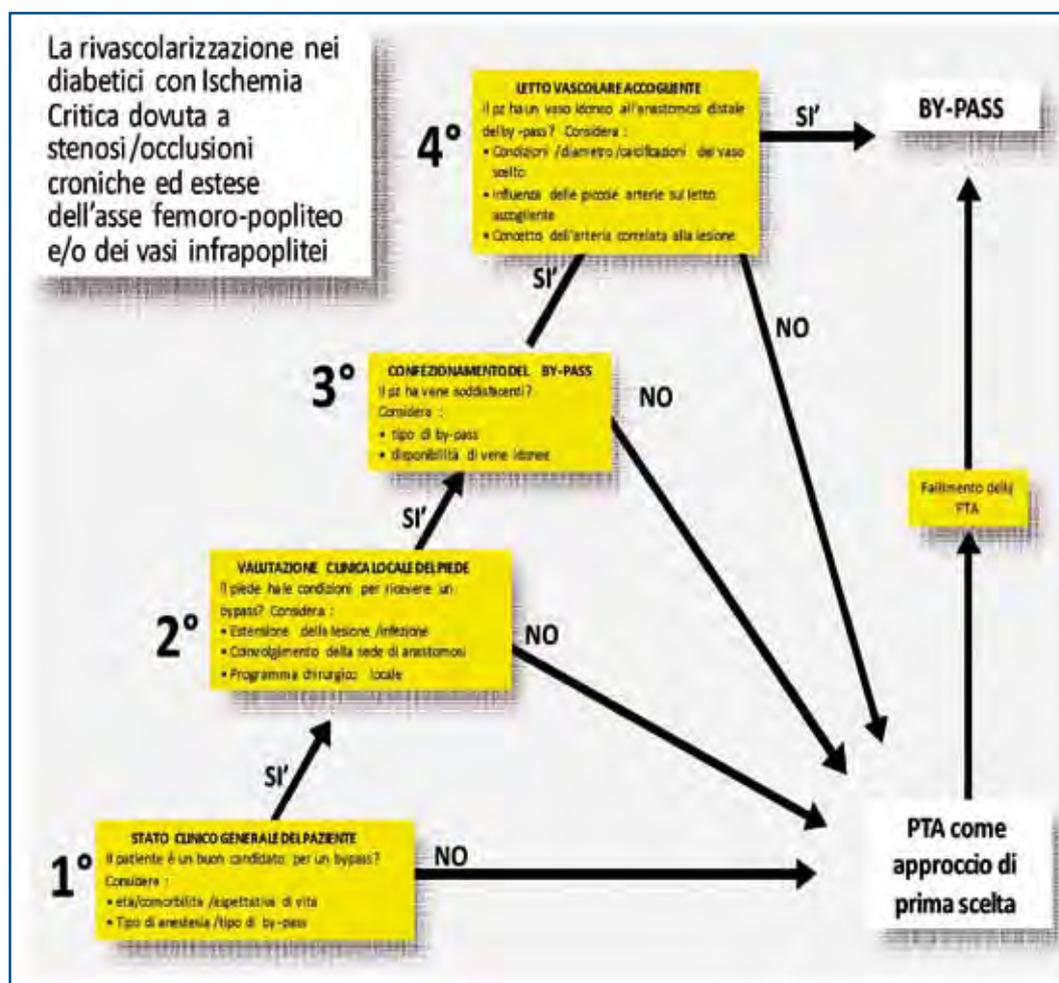


Figura 1.

CONDIZIONI CLINICHE GENERALI

In primo luogo vanno valutati i rischi connessi con la procedura chirurgica di bypass (tipo di bypass, tipo di anestesia) in rapporto alle condizioni cliniche globali del paziente in termini di età, comorbidità, aspettativa di vita.

VALUTAZIONE DELLE LESIONI DEL PIEDE

Mentre la rivascolarizzazione percutanea può essere proposta sostanzialmente in ogni tipo di lesione del piede, il confezionamento di un bypass richiede un'attenta valutazione della sede dell'anastomosi distale che può essere o meno coinvolta da alterazioni tissutali. Entrambe le metodiche inoltre devono confrontarsi con il tipo di correzione chirurgica ortopedica programmata per il tipo di lesione: le amputazioni dell'avampiede infatti possono interrompere le comunicazioni vascolari tra i sistemi dorsale e plantare rendendo funzionalmente "terminali" le rispettive rivascolarizzazioni.

VALUTAZIONE DEL TIPO DI BYPASS (PROTESI/VENA)

Da considerarsi il tipo di bypass (prossimale/distale), la disponibilità di una vena e la sua qualità.

VASO DESTINATO ALL'ANASTOMOSI DISTALE

Definizione del vaso adatto ad accogliere l'anastomosi distale del bypass in considerazione del diametro del vaso, della presenza di malattia/calcificazioni, dell'angiosoma sede della lesione ischemica, della presenza di malattia dei piccoli vasi distali che condiziona uno scarso run off^(38,136,137).

- La rivascolarizzazione percutanea (PTA) nei pazienti diabetici con PAD mostra risultati positivi in merito alla fattibilità, l'efficiacia tecnica, il ridotto numero di complicanze e la percentuale di salvataggio d'arto.
- La PTA è proponibile anche in soggetti con comorbidità, ridotta aspettativa di vita, significativo coinvolgimento tissutale a carico del piede.
- Un trattamento con PTA deve essere eseguito in modo tale da non precludere un successivo intervento di bypass.
- La chirurgia classica è indicata in caso di coinvolgimento della femorale comune e sue biforcazioni o di occlusioni estremamente lunghe (a parere dell'operatore) degli assi femoro-poplitei ed infrapoplitei

Obiettivi della rivascolarizzazione

Il corretto riconoscimento del quadro anatomico vascolare del paziente in relazione alle lesioni tissutali è fondamentale nel guidare la strategia della rivascolarizzazione.

- a. RIVASCOLARIZZAZIONE COMPLETA. Peregrin ha analizzato il successo clinico della PTA nei pazienti diabetici con ischemia critica d'arto considerando il numero di vasi infrapoplitei trattati con successo⁽¹³⁸⁾;

il concetto che ne emerge è che la rivascolarizzazione "completa" è meglio della rivascolarizzazione parziale, il salvataggio d'arto ad un anno è stato 56% senza una linea di flusso diretto al piede (0 vasi infrapoplitei aperti) e, rispettivamente, 73%, 80% e 83% con 1, 2 o 3 vasi infrapoplitei aperti. Faglia inoltre ha dimostrato che l'angioplastica delle arterie tibiali ha un risultato migliore, in termini di salvataggio d'arto, della sola riapertura della peroniera⁽¹³⁹⁾.

- b. "WOUND RELATED ARTERY". Quando non è possibile ottenere una rivascolarizzazione completa per motivi tecnici o per la necessità di ridurre i tempi procedurali e la dose di mezzo di contrasto, gli sforzi vanno concentrati sulla cosiddetta "wound related artery", cioè la rivascolarizzazione deve mirare alla riapertura dell'arteria che irrorava l'angiosoma del piede sede delle lesioni ischemiche^(140,141). La rivascolarizzazione della "wound related artery" si associa a percentuali migliori di salvataggio d'arto che non quella di arterie dirette ad altri angiosomi^(142,143).

Anche nel caso della rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass distali Neville ha dimostrato che i bypass diretti sulla wound related artery portano a valori più elevati di salvataggio d'arto⁽¹³⁷⁾.

In caso di impossibilità tecnica di trattamento delle arterie tibiali, l'angioplastica dei rami perforanti distali della peroniera è un'opzione praticabile con successo.

La rivascolarizzazione completa e quella della wound related artery non devono essere perseguite in modo acritico: la procedura deve essere sempre personalizzata sulla base di una strategia tecnica realistica, sulla tipologia delle lesioni tissutali e del loro trattamento chirurgico ortopedico e sulle condizioni cliniche generali del paziente⁽¹⁴⁴⁾.

- L'obiettivo principale della rivascolarizzazione è la riapertura di tutte le arterie occluse.
- In caso di impossibilità tecnica occorre mirare alla ricanalizzazione della wound related artery, secondo il concetto di "angiosoma".
- La rivascolarizzazione deve essere personalizzata in relazione al quadro clinico complessivo del piede

Follow up dei pazienti rivascolarizzati

Non esistono attualmente criteri univoci che definiscano con certezza le modalità corrette di follow up alle quali sottoporre i pazienti con piede diabetico ischemico rivascolarizzati.

Il motivo di questa carenza è verosimilmente correlato con l'eterogeneità della popolazione affetta da ischemia critica d'arto: da un lato abbiamo pazienti relativamente giovani, con buona aspettativa di vita, nei quali è corretto applicare criteri severi di follow up che tengano conto dell'evoluzione sia "vascolare" che "tissutale" e "generale", dall'altro abbiamo pazienti in cui

la sofferenza tissutale distale è espressione, come detto, di un quadro "terminale" di malattia aterosclerotica diffusa, pazienti pertanto con un'aspettativa di vita molto limitata, nei quali il follow up deve essere il meno invasivo possibile.

In generale il follow up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi almeno rispettando il seguente schema di controllo: dopo 1, 3, 6, 12 mesi dal trattamento e successivamente ogni 12 mesi. Riteniamo tuttavia che, come l'inquadramento diagnostico ed il trattamento del piede diabetico richiede un approccio multidisciplinare, così anche il follow up dei pazienti rivascularizzati necessita di un approccio globale, multidisciplinare e personalizzato nel quale siano considerati i seguenti elementi chiave:

CRITERI "VASCOLARI" DI FOLLOW UP

I criteri puramente emodinamici di successo di una rivascularizzazione consistono nella "patency" primaria e secondaria, cioè nella capacità di una procedura di rivascularizzazione di garantire la mantenuta pervietà del vaso trattato o del bypass⁽⁴¹⁾. Nel caso dei bypass la letteratura indica come uno stretto follow up eco-doppler sia prezioso per individuare eventuali restenosi (generalmente delle anastomosi) o progressione di malattia a monte o a valle del bypass; il trattamento di tali ostruzioni è fondamentale in quanto permette di prolungare la vita del bypass stesso⁽¹⁴⁵⁾. Sebbene trial randomizzati non dimostrino un effettivo beneficio di uno stretto follow up dei bypass in vena escludendo quelli che si occludono precocemente⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾, più palese è il beneficio che si ottiene con uno stretto follow up dopo bypass in protesi o compositi^(149,150).

Le recenti linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare raccomandano almeno l'utilizzo dell'indice caviglia braccio per selezionare i pazienti da avviare a esame ecocolor Doppler⁽¹⁵¹⁾. Nel caso delle rivascularizzazioni percutanee i criteri di follow up sono incerti. Se consideriamo che nel distretto infrapopliteo le rivascularizzazioni estreme dei vasi tibiali sono gravate da restenosi precoci dell'ordine del 70% a 3 mesi⁽¹³⁴⁾, un follow up esclusivamente "vascolare", mirato all'identificazione e trattamento di tali restenosi porterebbe ad un ininterrotto ri-trattamento di questi pazienti privo di aderenza alla realtà clinica. Pertanto la comparsa di una restenosi non può essere sempre e di per sé indicazione al ri-trattamento; tale scelta terapeutica va considerata nel paziente con recidiva della sintomatologia clinica o nei pazienti in cui vi è una sospensione del processo di guarigione delle lesioni trofiche.

Va tuttavia considerato che in taluni pazienti la procedura di rivascularizzazione percutanea permette di riaprire, spesso con estreme difficoltà, estesi segmenti di vaso a più livelli, ricostruendo una fragile linea di flusso sino al piede, la cui manutenzione nel tempo attraverso uno stretto protocollo di follow up vascolare,

analogamente a quanto avviene per un bypass distale, non può che essere reputata doverosa. Una restenosi focale, infatti, richiede un trattamento semplice, rapido e spesso duraturo, mentre la successiva evoluzione in occlusione, con conseguente estensione trombotica a monte ed a valle della lesione originaria, richiede un trattamento più complesso (soprattutto in caso di occlusione intrastent) e gravato di alti tassi di recidiva. Il follow up basato su criteri di tipo vascolare va pertanto personalizzato sul singolo paziente e sulla particolare tipologia di rivascularizzazione eseguita, percutanea o chirurgica.

CRITERI "PERFUSIONALI" DI FOLLOW UP

Con il termine di criteri perfusionali intendiamo la misurazione dell'ossimetria transcutanea, che indica il grado reale di perfusione dei tessuti indipendentemente dal fatto che tale perfusione avvenga tramite vasi nativi pervi o rivascularizzati o tramite circoli collaterali, essendo in questo caso frutto delle capacità intrinseche di compenso vascolare del paziente. In considerazione della relazione esistente tra potenziale riparativo e valori ossimetrici, la valutazione periodica di questo parametro è di sicuro ausilio soprattutto nei casi in cui le lesioni cutanee, nonostante l'intervento di rivascularizzazione, hanno scarsa tendenza alla guarigione. Infatti come già riportato, valori ossimetrici < 30 mmHg sono indicativi di una bassa perfusione periferica. In questi casi può essere utile ripetere l'esame dopo qualche giorno, prima di considerare la rivascularizzazione effettuata come inefficace, perché è stato visto che la TcPO₂ tende progressivamente a salire nell'arco di un mese dalla rivascularizzazione in caso di intervento efficace, mentre si mantiene bassa in caso di rivascularizzazione inefficace⁽¹⁵²⁾.

CRITERI "CLINICI" DI FOLLOW UP

I criteri includono il "salvataggio d'arto", cioè i pazienti che hanno evitato l'amputazione maggiore a carico della gamba o della coscia, con la "guarigione della lesione" e quindi chiusura completa delle lesioni cutanee; o con guarigione dopo "amputazione minore" a carico delle dita e dell'avampiede. Criteri clinici che sono attualmente sottostimati in letteratura e che rappresentano invece elementi di fondamentale importanza nella valutazione dei diversi trattamenti sono il tempo di guarigione delle lesioni tissutali, e la capacità del paziente di riprendere il cammino. I criteri clinici permettono meglio degli altri di confrontare le casistiche in quanto parametri confrontabili.

FOLLOW UP GENERALE

Uno degli aspetti mai sottolineati a sufficienza è la stretta relazione tra diabete e malattie cardiovascolari. Se questo è vero per la popolazione diabetica in generale, lo è ancora di più per quella con complicanze va-

scolari in atto. In particolare i pazienti diabetici con una vasculopatia periferica presentano in circa il 50 % dei casi una coronaropatia associata e nel 30% dei casi una patologia carotidea.

Le due localizzazioni sono presenti contemporaneamente in circa il 15-20%. I fattori di rischio cardiovascolare noti come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, il fumo sono resi più aggressivi dalla presenza del diabete e tanto più quanto il diabete è scompensato.

In considerazione del ruolo patogenetico giocato dai fattori di rischio nel manifestarsi della malattia cardiovascolare e nella sua rapida evoluzione, è immaginabile che tali fattori possano influenzare significativamente anche la tenuta nel tempo delle procedure di rivascolarizzazione e la risposta riparativa dei tessuti sede di lesioni.

- Criteri tecnici: riapertura di almeno uno dei vasi di gamba fino al piede.
- Criteri perfusionali: delta tcPO₂ pre e post rivascolarizzazione.
- Esiti clinici: guarigione della lesione con o senza amputazione minore, amputazioni maggiori e decessi.
- Il follow up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi con rigidi schemi temporali
- Criteri tecnici: riapertura di almeno uno dei vasi di gamba fino al piede.
- Criteri perfusionali: delta tcPO₂ pre e post rivascolarizzazione.
- Esiti clinici: guarigione della lesione con o senza amputazione minore, amputazioni maggiori e decessi.
- Il follow up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi con rigidi schemi temporali

BIBLIOGRAFIA

1. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes. *Diabet Med.* 27:4-14, 2010.
2. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al SCAR (Screening for ARterioPathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 22:1310-1314, 2005.
3. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIALE Study Diabetologia* 51:747-755, 2008.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* vol. 54(12) pp. e132-73, 2012.
5. Scatena A, Petrucci P, Ferrari M, Rizzo L, Cicorelli A, Berchioli R, Goretti C, Bargellini I, Adami D, Iacopi E, Del Corso A, Cioni R, Piaggese A. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions. *Int J Low Extrem Wounds.* Jun; vol. 11(2) pp. 113-9, 2012.
6. Lepántalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review *Diabetes Metab Res Rev;* 28 (Suppl 1): 40- 45, 2012.
7. Anichini R, Lombardo F, Maggini M. Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia. In *Il diabete in Italia*, Graziella Bruno Editor. Edizioni Minerva Medica Torino pagg 135-140, 2012.
8. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, and Graziani L. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *Journal of Internal Medicine.* 252:225-232, 2012.
9. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, Gabrielli L, Losa S, Stella A, Gargiulo M, Mantero M, Caminiti M, Ninkovic S, Curci V, Morabito A. Peripheral angioplasty as the first choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Jun; vol. 29(6) pp. 620-7, 2005.
10. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, Sganzaroli A, Pomidossi G, Bonanomi C, Danzi GB. Longterm outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Mar; vol. 37(3) pp. 336-42, 2009.
11. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, Vainieri E, Simonetti G. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care.* May; vol. 33(5) pp. 977-82, 2010.
12. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall GR, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet. Med.* Jun; vol. 25(6) pp. 700-7, 2008.
13. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 252 : 225-232, 2002.
14. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care,* May; 32 (5): 822-827, 2009.
15. Gargiulo M, Maioli F, Ceccacci T, et al. What's next after optimal infrapopliteal angioplasty? Clinical and ultrasonographic results of a prospective single - center study. *J Endovasc Ther,* Jun; 15 (3): 363-369, 2008.
16. Kanter JE, Kramer F, Barnhart S, Averill MM, Vivekanandan-Giri A, Vickery T, Li LO, Becker L, Yuan W, Chait A, Braun KR, Potter-Perigo S, Sanda S, Wight TN, Pennathur S, Serhan CN, Heinecke JW, Coleman RA, Bornfeldt KE. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* Mar 20; vol. 109(12) pp. E715-2417), 2012.

17. Dybdahl H, Ledet T. Diabetic macroangiopathy. Quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 diabetic patients. *Diabetologia*; 30:882-886, 1987.
18. Rasmussen LM, Heickendorff L. Accumulation of fibronectin in aortas from diabetic patients. A quantitative immunohistochemical and biochemical study. *Lab Invest*; 61:440-446, 1989.
19. Andresen JL, Rasmussen LM, Ledet T. Diabetic Macroangiopathy and atherosclerosis. *Diabetes*; 45(Suppl 3):S91-S94, 1996.
20. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial Artery Calcification: A Neglected Harbinger of Cardiovascular Complications in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 16:978-983, 1996.
21. Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR et al. Medial Localization of Mineralization-Regulating Proteins in Association With Mönckeberg's Sclerosis: Evidence for Smooth Muscle Cell-Mediated Vascular Calcification. *Circulation*; 100:2168-2176, 1999.
22. Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α . *Diabetologia*; 48:561-568, 2005.
23. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*; 99:2239-2242, 1999.
24. Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin. *Circulation*; 109:2343-2348, 2004.
25. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 49:554-560, 2001.
26. Ada WY Chung, York N Hsiang, Lise A Matzke, Bruce M McManus, Cornelis van Breemen, and Elena B, Okon. Reduced Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Paralleled With the Increased Angiostatin Expression Resulting From the Upregulated Activities of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Human Type 2 Diabetic Arterial Vasculature. *Circ Res*. 99:140-148, 2006.
27. Boodhwani M, Sodha NR, Mieno S, et al. Functional, cellular, and molecular characterization of the angiogenic response to chronic myocardial ischemia in diabetes. *Circulation*; 116(11 Suppl):I31-37, 2007.
28. van Golde JM, Ruiter MS, Schaper NC, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. *Diabetes*. 57:2818-2823, 2008.
29. Ruiter MS, van Golde JM, Schaper N, Stehouwer CD, Huijberts MS. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. *Clinical Science*. 119:225-238, 2010.
30. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications of diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin. Sci*; 109, 143-59, 2005.
31. Sjöholm A, Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*; 22, 4-10, 2006.
32. Huysman F, Mathieu C. Diabetes and Peripheral Vascular Disease. *Acta Chir Belg*; 109, 587-94, 2009.
33. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. *Epidemiology, Pathophysiology, and Management*. *JAMA*; 15, 2570-81, 2002.
34. Ruiter MS, Van Golde JM, Stehouwer CD, Huijberts MS. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. *Clinical Science*; 119, 225-38, 2010.
35. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*; 26, 3333-3341, 2003.
36. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*; 24, 1433-37, 2001.
37. Ciavarella A, Silletti A, Mustacchio A, Gargiulo M, Galaverni MC, Stella A, Vannini P. Angiographic Evaluation of The Anatomic Pattern of Arterial Obstructions in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Diabetic Medicine*; 19, 586-89, 1993.
38. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, Mingardi R, De Giglio R. Vascular involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. *Eur J Vasc Endovascular Surg*; 33, 453-60, 2007.
39. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Paratore C, Brambilla G, Raompoldi A, Morabito A. Angiographic Evaluation of Peripheral Arterial Occlusive Disease and Its Role as a Prognostic Determinant for Major Amputation in Diabetic Subjects with Foot Ulcers. *Diabetes Care*; 21, 625-30, 1998.
40. Armstrong DG, Peters EJ. Classification of wounds of the diabetic foot. *Curr. Diab. Rep. Dec*; vol. 1(3) pp. 233-8, 2001.
41. Norgren L, Hiatt WR, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. On behalf of the TASC II Working Group. *Journal of Vascular Surgery*; S5A-S67A, 2007.
42. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Review. Lancet*; 358: 1257-64, 2001.
43. Leibson CL, Ransom JE, Olson W. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*; 27(12): 2843-49, 2004.
44. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*; 29(3): 575-80, 2006.
45. Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J*; 120(5): 1073-77, 1990.
46. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davery JA, Barrett EJ, Witlin SD, Heller GV, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetic Investigators (DIAD). *Diabetes Care*; 27: 1954-61, 2004.
47. Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz*; 31, 240-45, 2006.
48. Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis. *Curr Diab Rep*; 10, 283-90, 2010.
49. Schleiffer T, Hölken H, Brass H. Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy. *J. Diabetes Complicat*. vol. 12(2) pp. 103-950, 1998.
50. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Alicandri A, Parrinello G, Manganoni A. Percutaneous transluminal angioplasty is feasible and effective in patients on chronic dialysis with severe peripheral artery disease. *Nephrol Dial Transplant*; 22, 1144-49, 2007.
51. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation*; 71:516-522, 1985.
52. Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, Löndahl M, Nyberg P, Thörne J. Factors related to outcome of neuroischemic/

- ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg*; 53:1582-8, 2011.
53. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach M. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*; 21:2161-2177, 1998.
 54. Faglia E. Characteristics of Peripheral Arterial Disease and Its Relevance to the Diabetic Population. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*;10(3) 152-166, 2011
 55. Tasci I. Best practice in ankle brachial index measurement. *J. Wound Ostomy Continence Nurs*; vol. 39(3) pp. 238, 2012.
 56. Orchard J., Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*; 16:1199-1209, 1993.
 57. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*;36:615-621, 1993.
 58. Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*; 52:2478-248, 2009.
 59. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia*; 31:16-23, 1988.
 60. InterIx JH, Miller RG, Criqui MH, Orchard TJ. Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial arterial calcification on X-ray in type 1 diabetes. *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery and National Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 2012.
 61. Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of Toe-brachial Index for Diagnosis of Peripheral Artery Disease. *Arch Plast Surg*; vol. 39(3) pp. 227-31, 2012.
 62. Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *JV asc Surg*; 22:485-490, 1995.
 63. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Somalvico F. Evaluation of feasibility of ankle pressure and foot oximetry values for the detection of critical limb ischemia in diabetic patients. *V asc Endovascular Surg*; 44:184-189, 2010.
 64. Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*; 334:1257-1266, 2007.
 65. ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) *J Vasc Interv Radiol*; 17:1383-1398, 2006.
 66. Bradbury AW, Adam DJ. Diagnosis of peripheral arterial disease of the lower limb. *BMJ*; 334 :1229e 30, 2012.
 67. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US e a meta-analysis. *Radiologo*; 216: 67 e 77, 2000.
 68. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg*; 20 :15 e 28, 2007.
 69. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Becquemini JP, Luciani A. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*; vol. 185(6) pp. 1641-50, 2005.
 70. Met R, Bipat S, Legemate DA, et al. Diagnostic performance of computer tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 301 :415 e 24, 2009.
 71. Henrik S. Thomsen a Contrast media safety: An update *European Journal of Radiology* 80; 77-82, 2011.
 72. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
 73. Piaggese A, Vallini V, Iacopi E, Tedeschi A, Scatena A, Goretti C, Rizzo L. Iloprost in the management of peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Minerva Cardioangi*; vol. 59(1) pp. 101-8, 2011.
 74. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, Akl EA, Olav Vandvik P, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA. American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy in peripheral artery disease:Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; vol. 141(2 Suppl) pp.e 669S-90S, 2012.
 75. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Challenges and Perspectives of Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Diseases. *Current pharmaceutical design*. 19, 2012.
 76. Balasubramaniam K, Viswanathan GN, Marshall SM, Zaman AG. Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome: a review of antiplatelet therapy. *Cardiol Res Pract*; vol. 2012 pp. 909154, 2012.
 77. Dick F, Ricco JB, Davies AH, Cao P, Setacci C, de Donato G, Beckerg F, Robert-Ebadi H, Eckstein HH, de Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa, M, Moll FL, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter VI: Follow-up after revascularisation. *Eur J Vas Surg; Suppl 2: S75-S90*, 2011.
 78. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. *J Vasc Surg*; 53: 445.453, 2011.
 79. Modugno P, De Filippo CM, Caradonna E et al. Autologous bone marrow stem cells trasplantation in patients with critical limb ischemia not eligible for revascularization. *Ital. J Vasc Endovasc Surg*; vol 18: 73-79, 2011.
 80. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RF. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*; vol. 18(2) pp. 216-9, 1995.
 81. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RF. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*; vol. 18(2) pp. 216-982), 1995.
 82. Norgren L, Hiatt WR, Harris KA, Lammer J. TASC II Working Group TASC II section F on revascularization in PAD. *J. Endovasc. Ther*; vol. 14(5) pp. 743-4, 2007.
 83. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, et al. Predictive values recorded of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovascular Surg*, 33:731-6, 2007.
 84. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine*; vol. 41(3) pp. 384-97, 2012.
 85. Setacci C. Time is tissue. *J Endovasc Ther*; 19(4):515-6, 2012.
 86. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot

- space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg*; vol. 45(4) pp. 220-6, 2006.
87. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin. Infect. Dis*; vol. 39 Suppl 2 pp. S123-8, 2004.
 88. Söderström MI, Arvela EM, Korhonen M, Halmesmäki KH, Albäck AN, Biancari F, Lepäntalo MJ, Venermo MA. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. *Ann. Surg*; vol. 252(5) pp. 765-73, 2010.
 89. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ. International Working Group on Diabetic foot. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011. *Diabetes Metab. Res. Rev*; vol. 28 Suppl 1 pp. 236-7, 2012.
 90. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J. Am. Coll. Cardiol*; vol. 47(6) pp. 1239-312, 2006.
 91. Schleiffer T, Hölken H, Brass H. Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy. *J Diabetes Compl*; 12 :10-109, 1998.
 92. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int*; vol. 65(2) pp. 613-2093, 2004.
 93. Ndiip A, Rutter MK, Vileikyte L, Vardhan A, Asari A, Jameel M, Tahir HA, Lavery LA, Boulton AJ. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care*; vol. 33(8). 1811-6, 2010.
 94. Jaar BG, Astor BC, Berns JS, Powe NR. Predictors of amputation and survival following lower extremity revascularization in hemodialysis patients. *Kidney Int*; 65 (2): 613- 620, 2004.
 95. Gershter MA, Löndahl M, Nyberg P, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*; 52 (3): 398-407, 2009.
 96. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friedrichs S, Fiedrichs S, Lammer J, Lepantalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Valk G, Zierler RE, Schaper NC. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab. Res. Rev*; vol. 28 Suppl 1 pp. 179-217, 2012.
 97. Johnson BL, Glickman MH, Bandyk DF, Esses GE. Failure of foot salvage in patients with end-stage renal disease after surgical revascularization. *J Vasc Surg*; 22:280-285, 1995.
 98. Venermo M, Biancari F, Arvela E, Korhonen M, Söderström M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M. The role of chronic kidney disease as a predictor of outcome after revascularisation of the ulcerated diabetic foot. *Diabetologia*; vol. 54(12) pp. 2971-7, 2011.
 99. Leers SA, Reifsnnyder T, Delmonte R, Caron M. Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg*; 28:976-980, 1998.
 100. Hoshino J, Fujimoto Y, Naruse Y, Hasegawa E, Suwabe T, Sawa N, Takemoto F, Ishiwata S, Ohno M, Ubara Y, Yamagata K, Takaichi K. Characteristics of revascularization treatment for arteriosclerosis obliterans in patients with and without hemodialysis. *Circ. J*; vol. 74(11) pp. 2426-33, 2010.
 101. Rabellino M, Aragón-Sánchez J, González G, Zander T, Baldi S, Garcia-Nielsen L, Armas-Suarez S, Barbero P, Luis-Rodríguez D, Maynar M. Is endovascular revascularisation worthwhile in diabetic patients with critical limb ischemia who also have end-stage renal disease? *Diabetes Res. Clin. Pract*; vol. 90(3) pp. e79-81, 2010.
 102. Simsir SA, Cabellon A, Kohlman-Trigoboff D, Smith BM. Factors influencing limb salvage and survival after amputation and revascularization in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Surg*; vol. 170(2) pp. 113-7, 1995.
 103. Meloni M, Gandini R, Giurato L, Pampana E., Ruotolo V, Izzo V, S Fabiano, C. Del Giudice, Uccioli L. Outcomes after Pta in ESRD diabetic patients. *DFSG Meeting Postdam* 28-30 settembre 2012.
 104. Weis-Müller BT, Römmeler V, Lippelt I, Porath M, Godehardt E, Balzer K, Sandmann W. Critical chronic peripheral arterial disease: does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? *Ann Vasc Surg*; vol. 25(6) pp. 783-95, 2011.
 105. Jämsén T, Manninen H, Tulla H, Matsi P. The final outcome of primary infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty in 100 consecutive patients with chronic critical limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol*; 13(5):455-63, 2012.
 106. Ramdev P, Rayan SS, Sheahan M, Hamdan AD, Logerfo FW, Akbari CM, Campbell DR, Pomposelli FB Jr. A decade experience with infrainguinal revascularization in a dialysis-dependent patient population. *J Vasc Sur*; 36(5):969-74, 2002.
 107. Jacqueminet S, Hartemann-Heurtier A, Izzillo R, Cluzel P, Golmard JL, Ha Van G, Koskas F, Grimaldi A. Percutaneous transluminal angioplasty in severe diabetic foot ischemia: outcomes and prognostic factors. *Diabetes Metab*; 31:370-5, 2005.
 108. Sigala F, Menenakos P, Sigalas P, Baunach CH, Langer ST, Papalambros E, Hepp W. Transluminal angioplasty of isolated crural arterial lesions in diabetics with critical limb ischemia. *VASA*; 34:186-91, 2005.
 109. Bargellini I, Petrucci P, Scatena A, Cioni R, Cicorelli A, Vignali C, Rizzo L, Piaggese A, Bartolozzi C. Primary infrainguinal subintimal angioplasty in diabetic patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 31(4):713-22, 2008.
 110. Dosluoglu HH, Cherr GS, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Peroneal artery-only runoff following endovascular revascularizations is effective for limb salvage in patients with tissue loss. *J Vasc Surg*; 48(1):137-43, 2008.
 111. Graziani L, Piaggese A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: review article. *Catheter Cardiovasc Interv*; 75(3):433-43, 2010.
 112. Pua U, Wong DE. Angioplasty in critical limb ischaemia: one-year limb salvage results. *Ann Acad Med Singapore*; 37(3):224-9, 2008.
 113. Faglia E, Clerici G, Losa S, Tavano D, Caminiti M, Miramonti M, Somalvico F, Airoldi F. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009. *Diabetes Res. Clin. Pract*; vol. 95(3) pp. 364-71114, 2012.
 114. Werneck CC, Lindsay TF. Tibial angioplasty for limb salvage in high-risk patients and cost analysis. *Ann Vasc Surg*; 23(5):554-9, 2009.

115. Alexandrescu V, Hubermont G, Philips Y, Guillaumie B, Ngongang Ch, Coessens V, Vandenbossche P, Coulon M, Ledent G, Donnay JC. Combined primary subintimal and endoluminal angioplasty for ischaemic inferior-limb ulcers in diabetic patients: 5-year practice in a multidisciplinary 'diabetic-foot' service. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 37(4):448-56, 2009.
116. Hering J, Angelkort B, Keck N, Wilde J, Amann B. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot. *Vasa*; 39(1):67-75, 2010.
117. Pomposelli FB, Kansal N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW. A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: Analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg*; 37:307-1, 2003.
118. Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, Miller A, LoGerfo FW. Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*; 21(3): 375-84, 1995.
119. Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation*; 83(2 Suppl):170-80, 1991.
120. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*; 47(5):975-81, 2008.
121. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, Caminiti M, Curci V, Lupattelli T, Morabito A. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 32:484-90, 2006.
122. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Losa S, Vitiello R, Lupattelli T, Somalvico F. Angioplasty for diabetic patients with failing bypass graft or residual critical ischemia after bypass graft. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 36(3):331-8, 2008.
123. Dick F, Diehm N, Galimanis A, Husmann M, Schmidli J, Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J Vasc Surg*; 45(4):751-61, 2007.
124. Gandini R, Chiappa R, Di Primio M, Di Vito L, Boi L, Tsevegmid E, Simonetti G. Recanalization of the native artery in patients with bypass failure. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 32(6):1146-53, 2009.
125. White CJ, Gray WA. Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease: An Evidence-Based Review. *Circulation*; 116:2203-15, 2007.
126. Schwarzwald U, Zeller T. Below-the-knee revascularization. Advanced techniques. *J Cardiovasc Surg (Torino)*; 50(5):627-34, 2009.
127. Gandini R, Volpi T, Pampana E, Uccioli L, Versaci F, Simonetti G. Applicability and clinical results of percutaneous transluminal angioplasty with a novel, long, conically shaped balloon dedicated for below-the knee interventions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*; 50(3):365-71, 2009.
128. Ferraresi R, Centola M, Biondi-Zoccai G. Advances in below-the-knee drug-eluting balloons.: *J Cardiovasc Surg (Torino)*; 53(2):205-13, 2012.
129. Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, Del Giudice C, Da Ros V, Volpi T, Meloni M, Simonetti G. Alternative Techniques for Treatment of Complex Below-the Knee Arterial Occlusions in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 2012.
130. Airoidi F, Vitiello R, Losa S, Tavano D, Faglia E. Retrograde recanalization of the anterior tibial artery following surgical vessel exposure: a combined approach for single remaining infragenicular vessel. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jun; vol. 21(6) pp. 949-50.
131. Spinelli F, Stilo F, Benedetto F, De Caridi G, La Spada M. Early and oneyear results of infrainguinal bypass after failure of endovascular therapy. *Int Angiol*; 30:156-63, 2011.
132. Nolan BW, De Martino RR, Stone DH, Schanzer A, Goodney PP, Walsh DW, Cronenwett JL. Vascular Study Group of New England. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J Vasc Surg*; 54(3):730-5, 2011.
133. Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, Mahler F, Baumgartner I. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 31:59-63, 2006.
134. Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, Kläeffling C, Bausback Y, Bräunlich S, Botsios S, Kruse HJ, Varcoe RL, Kum S, Scheinert D. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*; 76(7):1047-54, 2010.
135. Gargiulo M, Giovanetti F, Bianchini Massoni C, Freyrie A, Faggioli G, Muccini N, Stella A. Bypass to the ankle and foot in the era of endovascular therapy of tibial disease. Results and factors influencing the outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012 Apr 20 [Epub ahead of print].
136. Graziani L, Morelli LG. Combined retrograde-antegrade arterial recanalization through collateral vessels: redefinition of the technique for belowtheknee arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol*; vol. 34 Suppl 2 pp. S78-S82(137), 2011.
137. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg*; 23:367-73, 2009.
138. Peregrin JH, Koznar B, Kovác J, Lastovicková J, Novotný J, Vedlich D, Skibová J. PTA of infrapopliteal arteries: long-term clinical follow-up and analysis of factors influencing clinical outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 33:720-5, 2010.
139. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Mantero M, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Lupattelli T, Morabito A. When is a technically successful peripheral angioplasty effective in preventing above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischaemia? *Diabetic Med*; 24:823-9, 2007.
140. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*; 40(2):113-4, 1987.
141. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg*; 117:261S-293S, 1987.
142. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T, Fujita M, Terashi H, Nagata S. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv*; 75:830-6, 2010.
143. Alexandrescu V, Vincent G, Azdad K, Hubermont G, Ledent G, Ngongang C, Filimon AM. A reliable approach to diabetic neuroischemic foot wounds: below-the-knee angiosome-oriented angioplasty. *J Endovasc Ther*; 18:376-87, 2011.

144. Graziani L, Silvestro A, Monge L, Boffano GM, Kokaly F, Casadidio I, Giannini F. Transluminal Angioplasty of Peroneal Artery Branches in Diabetics: Initial Technical Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 31:49-55, 2008.
145. Nguyen LL, Conte MS, Menard MT, Gravereaux EC, Chew DK, Donaldson MC, Whittemore AD, Belkin M. Infrainguinal vein bypass graft revision: factors affecting long-term outcome. *J Vasc Surg*; 40:916-23, 2004.
146. Ihlberg L, Luther M, Tierala E, Lepantalo M. The utility of duplex scanning in infrainguinal vein graft surveillance: Results from a randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 16:19-27, 1998.
147. Ihlberg L, Luther M, Alback A, Kantonen I, Lepantalo M. Does a completely accomplished duplex-based surveillance prevent vein-graft failure? *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 18:395-400, 1999.
148. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG. VGST Participants. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the vein graft surveillance randomised trial (VGST). *Circulation*; 112:1985-91, 2005.
149. Brumberg RS, Back MR, Armstrong PA, Cuthbertson D, Shames ML, Johnson BL, et al. The relative importance of graft surveillance and warfarin therapy in infrainguinal prosthetic bypass failure. *J Vasc Surg*; 46:1160-6, 2007.
150. Humphries MD, Pevac WC, Laird JR, Yeo KK, Hedayati N, Dawson DL. Early duplex scanning after infrainguinal endovascular therapy. *J Vasc Surg*; 53:353-8, 2011.
151. Dick F, Ricco JB, Davies AH, Cao P, Setacci C, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter VI: Follow-up after revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 42 Suppl 2:S75-90, 2011.
152. Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, Uccioli L. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabet. Med.*; vol. 22(4) pp. 460-5, 2005.



La personalizzazione della terapia farmacologica nel diabete tipo 2: l'algoritmo terapeutico per l'anziano fragile



A cura del Gruppo di Studio Nazionale AMD Diabete nell'Anziano

G. Felace, M. Boemi, P. Bollati, A.V. Ciardullo, V. Fiore, P. Marnini, M.A. Pellegrini, A. Perrelli, S. Tondini, R. Candido

giuseppe.felace@alice.it

Parole chiave: Anziano diabetico, Fragilità, Terapia personalizzata, Algoritmo terapeutico, Farmaci ipoglicemizzanti

Key words: Elderly, Frailty, Diabetes care, Tailored Therapy, Therapeutic Algorithm, Hypoglycaemic Drugs

Il Giornale di AMD, 2013;16:92-97

Riassunto

Il Gruppo di Studio "Diabete nell'anziano" ha ritenuto opportuno proporre un percorso terapeutico personalizzato dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbidità in considerazione delle peculiari caratteristiche di questa tipologia di pazienti nei quali gli obiettivi prioritari dovrebbero essere l'assenza di sintomi, la migliore qualità di vita possibile, evitare l'ipoglicemia e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. Una emoglobina glicata compresa fra 7,6% e 8,5% ($60 \div 69$ mmol/mol) rappresenta un target metabolico sufficiente a garantire questi obiettivi. L'Algoritmo riflette le opinioni degli Autori, supportate quando possibile dalle evidenze della Letteratura.

Le scelte farmacologiche hanno privilegiato i farmaci che non provocano ipoglicemia (Metformina, DPP4-i e Acarbiosio) ed anche nella scelta delle insuline si è data priorità all'utilizzo degli analoghi dell'insulina che sembrano essere più vantaggiosi rispetto all'insulina umana per il minor rischio ipoglicemico e per la maggior maneggevolezza.

Summary

The Study Group "Diabetes in the Elderly" suggests a personalized therapeutic algorithm dedicated to frail diabetic patient, in consideration of particular features of this kind of patient. The best quality of life, control of hyperglycemia and its symptoms, good health status, and prevention of micro and macrovascular complications avoiding hypoglycaemia are the general aims of the treatment. A target of glycated hemoglobin included between 7,6% e 8,5% ($60 \div 69$ mmol/mol) seems to be a sufficient metabolic target to warrant these goals. Metformin, DPP4 inhibitors and Acarbose are the drugs to prefer in order to their feature to avoid hypoglycemia. When oral agents fail to lower glucose levels adequately, Insulin Analogues rather human insulin represent a good choice for their easy handling and minor risk of hypoglycemia.

Presentazione dell'algoritmo

Nel 2011 l'AMD, consapevole della necessità che la terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2 dovesse essere personalizzata quanto più possibile sulle

caratteristiche del paziente, elaborava dei "percorsi di intervento farmacologico" (i cosiddetti Algoritmi) che si prefiggevano di aiutare tutti i Medici a definire, sul singolo paziente, gli obiettivi metabolici e le strategie terapeutiche più appropriate per raggiungerli.

Nascevano così 5 algoritmi dedicati a 5 tipologie di pazienti di frequente incontro nella pratica clinica quotidiana (Paziente non in terapia antidiabetica e con iperglicemia severa; paziente normopeso/sovrappeso con iperglicemia lieve moderata; paziente obeso con iperglicemia lieve moderata; paziente con presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata; paziente con insufficienza renale cronica e iperglicemia lieve/moderata)¹.

In questa personalizzazione del trattamento, il paziente anziano, definito come paziente > 70 anni, riceveva una caratterizzazione limitatamente alla definizione degli obiettivi metabolici da raggiungere, a seconda della presenza o meno di complicanze micro/macrovaskolari.

Il Gruppo di Studio AMD "Diabete nell'Anziano" ha ritenuto opportuno proporre un ulteriore percorso personalizzato dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbidità sulla base di alcune riflessioni:

- Il progressivo aumento della prevalenza del diabete mellito tipo 2 da una parte e l'aumentata aspettativa di vita dall'altra fanno presumere che nelle prossime decadi i soggetti anziani rappresenteranno la maggior parte dei pazienti diabetici. Già adesso quasi il 60% dei pazienti che affluiscono ai Centri Specialistici Italiani ha più di 65 anni.
- Gli "Anziani con diabete mellito" sono, peraltro, un gruppo molto eterogeneo, comprendendo i soggetti con malattia neodiagnosticata in età senile, quelli con malattia di lunga durata; in buono stato di salute oppure affetti da malattie croniche, disabilità più o meno invalidanti che possono determinare diverse aspettative di vita.
- Nei pazienti anziani è abbastanza frequente la c.d. "Sindrome clinica da fragilità". Per quanto non esi-

Paziente con diabete di tipo 2, anziano fragile con iperglicemia lieve/moderata (HbA1c < 9%)

<p>Obiettivi Terapeutici HbA1c: 7,6 ÷ 8,5% (60 ÷ 69 mmol/mol) Glicemia digiuno: 136 – 162 mg/dl</p>	<p>Primo gradino terapeutico Intervento su stile di vita (educazione, terapia medica nutrizionale e se possibile attività fisica)</p> <p>3 mesi di intervento</p>	<p>Criteria di fragilità</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ospite di Casa di Riposo / RSA - Decadimento cognitivo - Importante impedimento funzionale arti inferiori - Allettamento - Storia di comorbidità invalidanti
Obiettivi Terapeutici NON raggiunti		
<p>Non usare o particolare cautela</p> <ul style="list-style-type: none"> - VFG < 45 ml/min (NO assolutamente < 30 ml/min) - Scompenso cardiaco in compenso labile - Disturbi gastrointestinali - Insufficienza respiratoria - Anoressia o malnutrizione proteico calorica 	<p>Metformina</p>	<p>Opzioni alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - DPP-4i - SU a basso rischio ipo - Acarbosio
Obiettivi Terapeutici NON raggiunti		
	<p>Metformina + DPP4i</p>	<p>Opzioni alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Met + SU a basso rischio ipo - Met + Acarbosio
Obiettivi Terapeutici NON raggiunti		
	<p>Metformina + DPP4i + Insulina basale</p>	<p>Opzioni alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Met + SU basso rischio ipo + Insulina basale - Met + Acarbosio + Insulina basale
Obiettivi Terapeutici NON raggiunti		
	<p>Metformina + Insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basal-Plus • Premixed b.i.d • Basal-Bolus 	

NOTE ESPLICATIVE

- Gli obiettivi terapeutici sono da perseguire "in sicurezza" evitando l'ipoglicemia.
- La connotazione dell'iperglicemia all'automonitoraggio (a digiuno o post-prandiale) perde gran parte del suo significato negli step terapeutici in questa tipologia di pazienti.
- La valutazione del VFG (MDRD o CKD-EPI) va effettuata alla diagnosi, ad ogni variazione terapeutica e periodicamente, al fine di scegliere oculatamente farmaci e dosaggi.
- Per Sulfoniluree a basso rischio di ipoglicemia si intendono, in ordine di preferenza, Gliazide, Glipizide e Glimpiride. La Glibenclamide è controindicata nel pz anziano fragile e/o con comorbidità.
- il Pioglitazone trova una difficile collocazione in questi pazienti per il rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco, di osteoporosi e per la non infrequente coesistenza di maculopatia
- La Repaglinide non è raccomandata (secondo la stessa scheda tecnica) per i pazienti > 75 anni
- Gli Agonisti/Analoghi del GLP1 non hanno, al momento, indicazione per i pazienti > 75 anni e non sono sicuramente adatti per il paziente fragile di età < 75 anni
- Le opzioni alternative sono da considerare anche in funzione del MMG, il quale in Italia non può prescrivere i DPP4i

sta una definizione universalmente accettata, la fragilità implica concettualmente una riduzione delle riserve biologiche (ridotta riserva omeostatica) e funzionali con conseguente ridotta capacità di risposta ad uno stimolo stressante. Da un punto di vista operativo quando parliamo di "anziano fragile" possiamo pensare ad un soggetto di età avanzata affetto da pluripatologie, frequentemente disabile nel quale

sono spesso presenti problematiche socio-familiari, economiche, ambientali ed in cui un fattore scatenante (anche iatrogeno) aumenta la probabilità di morbidità acuta, ospedalizzazione, comparsa di sindromi geriatriche, morte.

- Secondo l'Associazione Medica Americana quasi la metà degli ultraottantenni è portatore di fragilità e la pressochè totalità degli ospiti delle RSA/Case di

Riposo sarebbe fragile. Giova ricordare che in una recente indagine svolta in Friuli quasi il 20% degli anziani ospiti di queste Strutture era diabetico.

- Non esistono in letteratura trials di intervento che abbiano testato gli effetti del controllo glicemico a questa età ed in questa tipologia di pazienti.
- Nei pazienti anziani fragili o con importanti comorbidità gli obiettivi della terapia sono perciò diversi rispetto ad altre fasce di età e devono coniugarsi con l'aspettativa di vita, il contesto socio-economico e culturale, la necessità di non appesantire una già corposa politerapia. Sinteticamente gli obiettivi terapeutici nell'anziano con diabete devono mirare a: controllare l'iperglicemia per mantenere il paziente asintomatico quanto più a lungo; garantire la migliore qualità di vita possibile; prevenire le complicanze acute e croniche; evitare l'ipoglicemia. Una emoglobina glicata compresa fra 7,6% e 8,5% (60 ÷ 69 mmol/mol) rappresenta un target metabolico sufficiente a garantire questi obiettivi.

Sulla base di queste considerazioni il nostro Gruppo di Studio ha elaborato un percorso terapeutico per raggiungere obiettivi metabolici commisurati alle caratteristiche di questa tipologia di pazienti.

Si sottolinea che l'algoritmo riflette le opinioni degli Autori (basate sulla esperienza clinica e sul buon senso) supportate, quando possibile, dalle evidenze della letteratura. Come tale, è classificabile con un livello di prova VI secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee-Guida².

L'obiettivo è quello di fornire delle indicazioni di intervento per conseguire gli obiettivi sopradescritti in un regime di sicurezza (quanto più possibile) avendo bene in mente che l'ipoglicemia in questi pazienti può essere responsabile di eventi particolarmente pericolosi. Le scelte hanno privilegiato i farmaci che non provocano ipoglicemia ed in questa ottica Metformina, DPP4-i e Acarbiosio rappresentano le opzioni migliori. Quando si renda necessario l'uso dell'insulina, gli Analoghi dell'insulina sembrano essere più vantaggiosi rispetto all'insulina umana per il minor rischio ipoglicemico e per la maggior maneggevolezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Apr;14(4):373-8. doi: 10.1089/dia.2011.0233. Epub 2012 Jan 4.
2. Programma nazionale per le linee guida (PNLG). Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Zadig, Milano. <http://www.pnlg.it>, 2004.
3. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian C a. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *JAGS*; 51(5 Suppl Guidelines):S265-80, 2003.
4. AMD. Le Monografie degli Annali AMD 2011: Focus su: Anziani con Diabete. 2012.
5. European Diabetes Working Party for Older People. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in Older People: 1-124, 2004.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*; 352:854-865, 1998.
7. Turner R, Holman R, Cull C, et Al, Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UPDS 33). *Lancet*; 352:837-853, 1998.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ*; 317:713-720, 1998.
9. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*; 370:829-840, 2007.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; 364:685-696, 2004.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; 361:2005-2016, 2003.
12. Nikitin Y, Anderson C, Ph D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older Hyvet Study. *N Engl J Med*; 358, 2008.
13. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*; 360:1623-1630, 2002.
14. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*; 51(1):37-45, 2008.
15. Doubova S, Morales H, Arreola L, Ortega M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research*; 7(1):147, 2007.
16. Rizvi AA. Management of Diabetes in Older Adults : The American Journal of the Medical Sciences. *Am J Med Sci*; 333(1):35-47, 2007.
17. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*; 365(21):2002-12, 2011.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*; 35(6):1364-1379, 2012.
19. Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA*; 305(13):1350-1351, 2011.
20. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*; 60(7):1215-21, 2012.
21. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *JAMDA*; 13(6):497-502, 2012.
22. Sinclair A, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes

- Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & Metabolism*; 37(3):S27-S38, 2011.
23. Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers J. Annals of Internal Medicine | Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine*; 137:25-33, 2002.
 24. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*; 108(8):1167-1174, 2001.
 25. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*; 37(5):1344-1350, 2001.
 26. Standeven KF, Ariens RAS, Whitaker P, et al. The Effect of Dimethylbiguanide on Thrombin Activity, FXIII Activation, Fibrin Polymerization, and Fibrin Clot Formation. *Diabetes*; 51(1):189-197, 2002.
 27. Chu NV, Kong APS, Kim DD, et al. Differential Effects of Metformin and Troglitazone on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 25(3):542-549, 2002.
 28. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*; 333(9):541-549, 1995.
 29. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes. *Diabetes Care*; 34(11):2381-2386, 2011.
 30. AIFA. Metformina - Raccomandazioni sull'utilizzo nella gestione del diabete mellito di tipo 2. 2011. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/raccomandazioni-sull%E2%80%99utilizzo-dei-medicinali-base-di-metformina-nella-gestione-del-diabete-m>
 31. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. *Arch Intern Med*; 170(21):1892-1899, 2010.
 32. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*; 4(4), 2010.
 33. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. *Diabetes Care*; 31(11):2086-2091, 2008.
 34. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved Clinical Outcomes Associated With Metformin in Patients With Diabetes and Heart Failure. *Diabetes Care*; 28(10):2345-2351, 2005.
 35. Shah D, Fonarow G, Horwich T. Metformin Therapy and Outcomes in Patients With Advanced Systolic Heart Failure and Diabetes. *Journal of Cardiac Failure*; 16(3):200-206, 2010.
 36. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin Use and Mortality in Ambulatory Patients With Diabetes and Heart Failure / Clinical Perspective. *Circulation: Heart Failure*; 4(1):53-58, 2011.
 37. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care*; 34(6):1431-1437, 2011.
 38. NICE. Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes: NICE Clinical Guidelines 87. <http://guidance.nice.org.uk/CG66>, 2009.
 39. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*; 340(may19 4):c2181-c2181, 2010.
 40. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Research and Clinical Practice*; (July 7, published on line), 2012.
 41. Holst JJ. Glucagon-Like Peptide-1: from extract to agent. *The Claude Bernard Lecture, 2005. Diabetologia*; 2:253-260, 2006.
 42. Gutzwiller J-P, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 89(6):3055-3061, 2004.
 43. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*; 287(6):E1209-15, 2004.
 44. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like Peptide 1 Can Directly Protect the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury. *Diabetes*; 54(January):146-151, 2005.
 45. Kavianipour M, Ehlers MR, Malmberg K, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non ischemic porcine myocardium. *Peptides*; 24:569-578, 2003.
 46. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*; 12(9):694-699, 2006.
 47. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*; 109(8):962-5, 2004.
 48. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*; 110(8):955-61, 2004.
 49. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*; 29(1):46-52, 1986.
 50. Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86(8):3717-3723, 2001.
 51. Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes*; 52(7):1738-1748, 2003.
 52. Korosi J, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of Aging and Diabetes on the Enteroinular Axis. *J Gerontol A Biol Sci*; 56(9):M575-M579, 2001.
 53. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on Glycemic Control of Exenatide (Synthetic Exendin-4) Additive to Existing Metformin and/or Sulfonylurea Treatment in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 26(8):2370-2377, 2003.
 54. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 28(5):1092-1100, 2005.
 55. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 8(4):419-428, 2006.
 56. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 27(11):2628-2635, 2004.
 57. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*; 146(7):477-85, 2007.
 58. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of Exe-

- natide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulphonylurea. *Diabetes Care*; 28(5):1083–1091, 2005.
59. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab. Res. Rev.*; 22(6):483–491, 2006.
 60. Heine RJ, Van Gaal L, D J, et al. Exenatide versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*; 143(8):559–569, 2005.
 61. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*; 50(2):259–267, 2007.
 62. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine*; 26(3):268–78, 2009.
 63. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*; 373(9662):473–81, 2009.
 64. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*; 32(1):84–90, 2009.
 65. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*; 32(7):1224–30, 2009.
 66. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*; 52(10):2046–55, 2009.
 67. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*; 374(9683):39–47, 2009.
 68. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*2011;(10).
 69. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Annals of Internal Medicine*; 154(9):602–613, 2011.
 70. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 228–233, 2012.
 71. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Prescribed the GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A Retrospective Analysis of the LifeLink™ Database. *Diabetes Care*. 2011.
 72. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Experimental Diabetes Research*; 2011:1–10, 2011.
 73. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. *N Engl J Med*; 338(1):1–7, 1998.
 74. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *Journal of the American Geriatrics Society*; 58(2):234–241, 2010.
 75. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Drugs*; 71(11):1441–1467, 2011.
 76. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 344, 2012.
 77. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 13(7):594–603, 2011.
 78. Yeom J-A, Kim ES, Park H-S, et al. Both sitagliptin analogue & pioglitazone preserve the β -cell proportion in the islets with different mechanism in non-obese and obese diabetic mice. *BMB Reports*; 44(11):713–718, 2011.
 79. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab. Res. Rev.*; 27(4):362–372, 2011.
 80. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 13(1):55–64, 2011.
 81. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*; 27(5):1049–1058, 2011.
 82. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*; 27(4):863–869, 2011.
 83. Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10(7):545–555, 2008.
 84. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 13(6):523–532, 2011.
 85. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop P-H, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 13(10):947–954, 2011.
 86. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin*. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 13(10):939–946, 2011.
 87. Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycaemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocrine Journal*; 58(11):979–987, 2011.
 88. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*; 29(1):14–25, 2011.
 89. Patil HR, Al Badarin FJ, Shami HAA, et al. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 2012.
 90. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. *Diabetes Care*; 34(11):2474–2476, 2011.
 91. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety

- of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*; 27(53):57-64, 2011.
92. Yki-Järvinen H. Drug Therapy - Thiazolidinediones. *N Engl J Med*; 351:1106-1118, 2004.
 93. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med*; 170(14):1191-1201, 2010.
 94. Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology Dialysis Transplantation*; 25(7):2044-2047, 2010.
 95. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA*; 299(13):1561-1573, 2008.
 96. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*; 366(9493):1279-1289, 2005.
 97. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 49(17):1772-1780, 2007.
 98. Wilcox R, Bousser M-GG, Betteridge JJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke; a journal of cerebral circulation*; 38(3):865-873, 2007.
 99. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. *Diabetes Care*; 30(8):2148-2153, 2007.
 100. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*; 180(1):32-9, 2009.
 101. Lewis J, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*; 34(9):916-922, 2011.
 102. Warren G. Association Between Thiazolidinedione Treatment and Risk of Macular Edema Among Patients With Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med*; Published ahead of print, 2012.
 103. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal*; 25(1):10-16, 2004.
 104. Fa VDL, Plbj L, Rp A, Eh VDL, Gehm R. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009;(1).
 105. Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 90(1):501-6, 2005.
 106. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*; 355(23):2427-2443, 2006.
 107. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*; 30(2):389-394, 2007.
 108. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 10(11):1128-1129, 2008.
 109. AMD, SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. 2009.
 110. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of Treatment With Sulfonylurea Drugs or Insulin on Ischemia-Induced Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes*; 51(3):808-812, 2002.
 111. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*; 22(6):477-482, 2006.
 112. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. Effect of combined secretagogue/biguamide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *International journal of cardiology*; 126(2):247-51, 2008.
 113. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. *Diabetic Medicine*; 29(8):1029-1035, 2012.
 114. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(24):2560-2572, 2008.
 115. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coronary artery disease*; 18(1):55-9, 2007.
 116. Mannucci E, Cremasco F, Romoli E, Rossi A. The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Expert opinion on pharmacotherapy; 12(18):2865-81, 2011.
 117. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale J-F. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *Journal of the American Geriatrics Society*; 60(8):1564-70, 2012.
 118. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*; 361:1736-1747, 2007.
 119. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *The Lancet*; 371(9618):1073-1084, 2008.
 120. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 28(2):254-259, 2005.
 121. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 28(2):260-265, 2005.
 122. Ligthelm RJ. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. *Primary care diabetes*; 3(2):97-102, 2009.
 123. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough—what next? *Diabetes Metab. Res. Rev*; 23(4):257-264, 2007.
 124. Owens DR. Stepwise intensification of insulin therapy in Type 2 diabetes management—exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabetic Medicine*. 2012 (september published on line).
 125. Velussi M. Lispro insulin treatment in comparison with regular human insulin in type 2 diabetic patients living in nursing homes. *Diabetes, nutrition & metabolism*; 15(2):96-100, 2002.
 126. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Self management and patient understanding of diabetes in the older person. *Diabetic Medicine*; 28(1):117-122, 2011.

Newsletter n. 6

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Comitato Editoriale

Adolfo Arcangeli
 Antonino Cimino
 Paolo Di Bartolo
 Danila Fava
 Sandro Gentile
 Carlo Bruno Giorda
 Augusto Lovagnini Scher
 Ilidio Meloncelli
 Maria Franca Mulas
 Antonio Nicolucci
 Fabio Pellegrini
 Alberto Rocca
 Maria Chiara Rossi
 Salvatore Turco
 Giacomo Vespasiani

CONTATTI

Segreteria
 Segreteria Nazionale AMD
 Viale delle Milizie, 96
 00192 Roma
 Tel.: 06.7000599
 Fax: 06.7000499

Indirizzi e-mail

Segreteria
 segreteria@aemmedi.it

Amministrazione
 amministrazione@aemmedi.it

ECM
 ecm@aemmedi.it

Eventi
 eventi@aemmedi.it

Orari degli uffici di Segreteria
 Dal lunedì al venerdì, ore
 9.00-13.30 e 14.00-17.30

Cari soci,

siamo giunti all'ultimo appuntamento di questa prima edizione delle newsletter Annali.

Lo scopo dell'iniziativa, lo ricordiamo, era fornire periodicamente tutti gli aggiornamenti relativi al progetto e soprattutto, attraverso i filmati, promuovere il miglioramento della registrazione dei dati sulla cartella clinica informatizzata EuroTouch.

In sintesi, sono stati prodotti 6 filmati sui seguenti argomenti:

- Come registrare correttamente le informazioni sull'**infarto del miocardio**
- Come **estrarre e inviare il File Dati** per la produzione degli Annali
- Come registrare correttamente le informazioni sulla **microalbuminuria**
- Come registrare correttamente le informazioni sull'**esame del fundus oculi**
- Come registrare correttamente le informazioni sull'**esame del piede**
- Come **utilizzare il Software Indicatori AMD** 

In altre parole, sono stati selezionati i temi che fino ad oggi sono risultati di più difficile gestione e valutazione da parte degli utilizzatori della cartella. I filmati permettono di chiarire gli aspetti tecnici e procedurali ed arrivare ad un calcolo più robusto di alcuni indicatori chiave che, tuttavia, attualmente sono valutabili in maniera accurata solo in una minoranza di centri.

I filmati sono disponibili sul sito www.youtube.it ai link riportati sulle varie newsletter finora distribuite o, più semplicemente, dai link presenti sul sito <http://www.infodiabetes.it> nella pagina dedicata agli Annali (Figura 1), nella sezione "Strumenti".

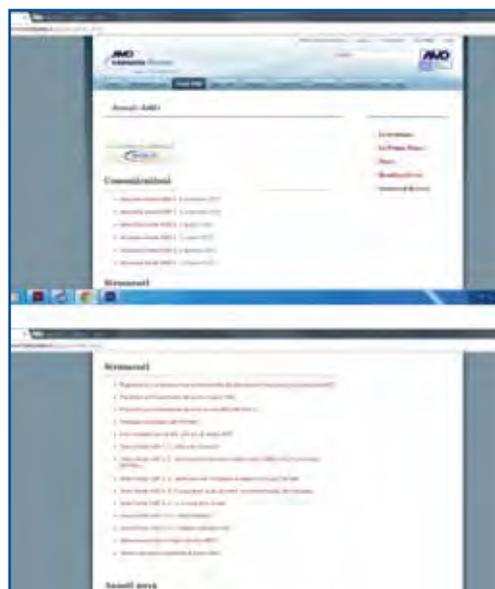


Figura 1. Il sito web Annali, da cui è possibile scaricare le newsletter, i filmati, il Software Indicatori e tutto il materiale prodotto nell'ambito dell'iniziativa.

Le newsletter Annali AMD sono realizzate grazie al contributo non condizionante di LifeScan

Come già evidenziato, **l'ultimo filmato ha l'obiettivo di promuovere un utilizzo più intensivo del Software Indicatori**. Questo software, di facile utilizzo, viene distribuito gratuitamente da AMD a chiunque ne faccia richiesta oppure può essere direttamente scaricato dal sito degli Annali (dalla sezione "Strumenti").

Il confronto tra i propri indicatori calcolati con il software e i dati medi nazionali pubblicati sugli Annali rappresenta il mezzo fondamentale per promuovere all'interno di ciascuna struttura o realtà assistenziale una revisione sistematica delle prestazioni erogate e dei risultati ottenuti, una discussione interattiva con i diversi operatori su possibili modifiche organizzative e una formazione continua sull'utilizzo corretto della cartella.

Infatti, gli Annali AMD sono risultati associati ad un miglioramento della qualità dell'assistenza in 8 anni (Figura 2).

Tuttavia il miglioramento in futuro potrà essere ancora più marcato se in tutti i centri che aderiscono all'iniziativa si rafforzerà questa "cultura" della revisione e discussione critica dei propri risultati per migliorare quelle aree della cura e soprattutto quegli outcome che attualmente risultano meno soddisfacenti.

Un limite presentato dalla versione corrente del Software Indicatori è la mancanza di alcuni degli indicatori valutati negli Annali. Ma non bisogna dimen-

ticare che gli Annali sono un progetto e un percorso in fieri e quindi è auspicabile che presto il software possa essere aggiornato per rispondere ancora più da vicino alle esigenze degli utilizzatori della cartella. In modo particolare, sarà importante offrire la possibilità di calcolare lo score Q e gli indicatori di appropriatezza/intensità terapeutica recentemente introdotti nelle valutazioni statistiche.

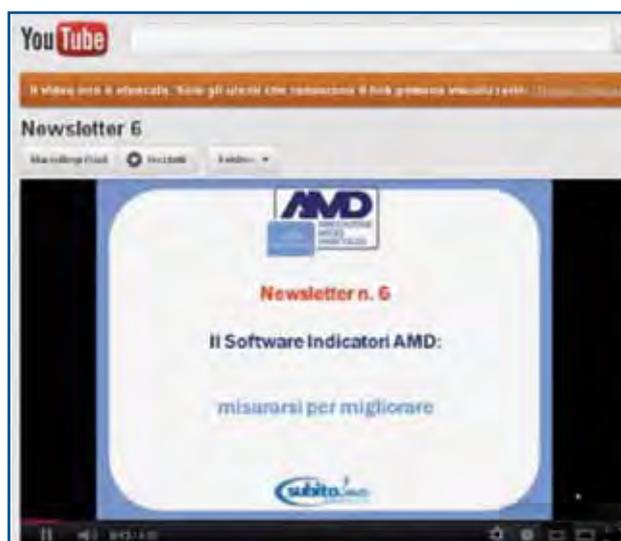


Figura 2. Indicatori di qualità della cura dal 2004 al 2009.

6° FILMATO: il Software Indicatori AMD



<http://youtu.be/3R4b2p3hDio>



Per chiudere la prima serie delle newsletter, non resta che augurare una buona lettura degli Annali AMD 2012 di imminente pubblicazione e ringraziare tutti i centri partecipanti per la collaborazione e la condivisione e naturalmente LifeScan che ha supportato l'iniziativa.

Il Comitato Redazionale ANNALI AMD



Newsletter n. 18 gennaio 2013

Carissimi tutti,

sperando abbiate iniziato bene il 2013 (che crisi...) vi proponiamo un breve riassunto grafico della situazione dei tre studi più importanti che ci vedono interamente coinvolti come Rete di Ricerca.

SUBITO!DE

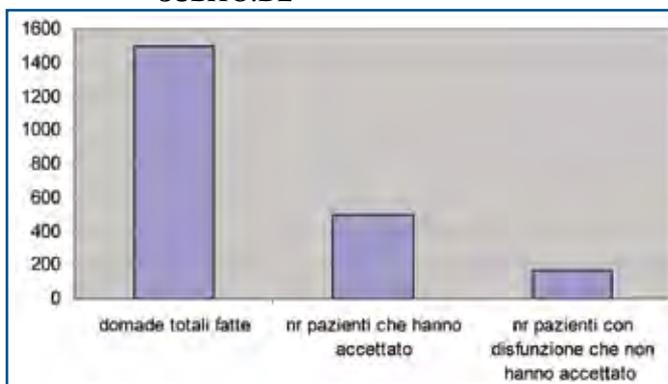


Tabella 1. Fotografia situazione generale. Numero totale di pazienti intervistati, numero totale di pazienti arruolati e numero di pazienti che pur dichiarando una qualsiasi disfunzione sessuale non han preso parte allo studio.

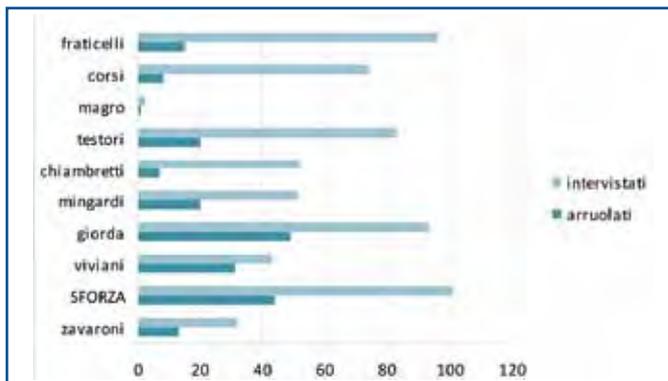


Tabella 2. Situazione divisa per area geografica: centri del NORD. Rapporto pazienti intervistati- pazienti arruolati per singolo centro del Nord.

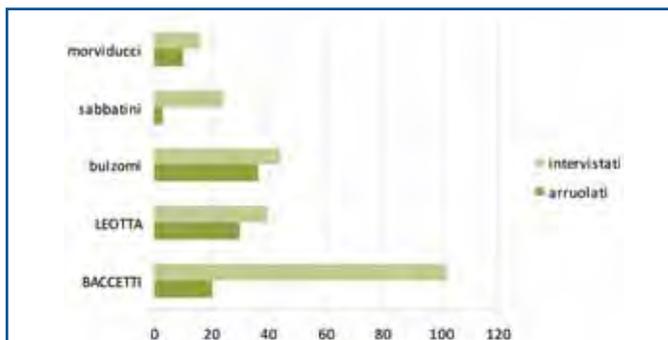


Tabella 3. Situazione divisa per area geografica: centri del CENTRO. Rapporto pazienti intervistati- pazienti arruolati per singolo centro del Centro.

- PIEMONTE**
 F. Travaglio, E. Massimini - Biella
 G. Barigero - Casale Monferrato
 C.B. Giorda, L. Marallesi, E. Nida - Chieri
 A. Chiambretti, R. Foromago, F. Capano - Chivasso
 G. Magro - Cuneo
 M. Comoglio, G. Miceli - Moncalieri
- LOMBARDIA**
 N. Musacchio, A. Lovagnini Schiè - Cusano Milanino
 G. Marelli - Desio
 L. Sclanguta, E. Barfi - Mariano Comense
 G. Testori, P. Morpurgo - Milano
 C. Involi - Milano
 G. Mariani - Milano
- VENETO**
 G.P. Beltramello, A. Pianta - Bassano del Grappa
 D. Fedele, G. Sartori - Padova
 F. Moto - Rovigo
- FRIULI VENEZIA GIULIA**
 M.A. Pellegrini - Udine
- LIGURIA**
 A. Corsi - Arenzano
 L. Corsi - Chiavari
 G. Viviani, A. Durante - Genova
 A.M. Agliarolo, R. Guido, M. Patroni - Genova
- EMILIA ROMAGNA**
 A. Strizza, G. Corona - Bologna
 V. Manicardi, M. Michellini - Montecchio Emilia
- TOSCANA**
 M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
 R. Miccoli - Pisa
 A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagioni - Prato
- MARCHE**
 P. Foglietti, E. Tortato - Fermo
 G. Vespasiani - San Benedetto del Tronto
- LAZIO**
 F. Chiaramonte - Roma
 S. Leotta, C. Surtici, L. Fontana - Roma
- ABRUZZO**
 P. Di Benartino, P. Romagnoli - Atri
 J. Grosso, F. De Marco - Castel di Sangro
 R. Iannarilli, A.E. Giuliani - L'Aquila
 M. Pupillo, L. Paterna - Lanciano
 V. Paciotti, R. Alfidi - Avezzano
- MOLISE**
 A. Aiello - Campobasso
- CAMPANIA**
 G. Corigliano - Napoli
 S. Gentile, G. Guarino, L. Carboni - Napoli
 S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino - Napoli
 G. Clemente - Salerno
 V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
 L. Improta - S. Agnello di Sorrento
- PUGLIA**
 M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
 S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
 S. Albano, M. Scianafra - Taranto
- CALABRIA**
 G. Perrone - Reggio Calabria
 G. Pipicelli - Soverato
 G. Armentano, S. Filippelli - Rossano Calabria
- SICILIA**
 M. Di Mauro - Catania
 D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
 P. Pata, T. Mancuso - Messina
 C. De Francesco - Catania
- SARDEGNA**
 M. Sorgini, M.B. Carboni, M. Piras - Cagliari
 A. Corda - Iglesias
 A. Gigante, A. Caili - Nuoro

Subito! News

segreteria@aemmedi.it

Al cuore del problema

The problem's core

Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008.

A cura di



Massimo Michelini
Reggio Emilia

Perché parliamo ancora di cardiopatia ischemica nel paziente diabetico?

Nelle ultimi decenni la prevalenza di diabete nei pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA) è aumentata significativamente e gli eventi cardiovascolari sono tutt'ora responsabili di circa l'80% della mortalità nei diabetici. Negli ultimi 25 anni la cura e la prognosi dell'IMA hanno mostrato sostanziali progressi con l'introduzione nelle linee guida della terapia trombolitica, dell'angioplastica percutanea primaria, della cura dei fattori di rischio e della prevenzione secondaria, tuttavia alcuni studi indicano che ancora i pazienti diabetici ricevono meno facilmente terapie evidence-based o che non hanno beneficiato della riduzione a lungo termine della mortalità come nei pazienti non diabetici.

L'evoluzione dell' IMA in tre decenni

Lo scopo dello studio di Nauta e coll.(1) è di studiare l'effetto del diabete sulla mortalità a 20 anni di una coorte di pazienti ospedalizzati dal 1985 al 2008 per IMA, STEMI e NSTEMI, valutando inoltre se l'aumento temporale della sopravvivenza dopo IMA è analogo nei pazienti con e senza diabete con end point primario, la mortalità per tutte le cause.

I 14.4343 pazienti, di cui 2.015 diabetici (14%) sono stati stratificati in tre gruppi in relazione alle decadi di ospedalizzazione (1985-1989, 1990-1999, 2000-2008), in rapporto anche al miglioramento della terapia della cardiopatia ischemica acuta, con l'introduzione della terapia trombolitica negli anni '90 e con l'incremento dell'utilizzo della angioplastica coronarica percutanea primaria negli anni 2000.

La prevalenza di diabete nei pazienti ricoverati per IMA aumenta dall'8% negli anni '80 fino al 17% nell'ultima decade; i diabetici con IMA sono più anziani, sono soprattutto donne e hanno più spesso una storia di ipertensione, dislipidemia, pregresso infarto e sono più spesso fumatori attivi.

Il rischio di mortalità a 30gg diminuisce dal periodo 1985-1989 al periodo 2000-2008 sia nel gruppo dei diabetici che nei non diabetici, rispettivamente dal 17% al 5% e dal 10% al 4%.

La mortalità a 10aa decresce dal periodo 1985-1989 al periodo 2000-2008, sia nei diabetici che nei non diabetici, rispettivamente dal 53% al 39% e dal 38% al 29%.

Quindi, i diabetici beneficiano in termini assoluti di un maggior incremento della sopravvivenza sia a 30 gg che a 10 aa, anche se in entrambi i gruppi si assiste ad una riduzione del rischio relativo di mortalità sia a breve che a lungo termine, senza differenze statisticamente significative.

Come atteso, il diabete è comunque associato ad un aumento del rischio di mortalità nei 20 aa di follow-up, di 1,5 volte maggiore, con una sopravvivenza media di 11 aa rispetto ai 15 aa dei pazienti non diabetici.

I pazienti diabetici sono trattati con la stessa terapia dei non diabetici?

Dallo studio emerge che il trattamento ricevuto dai diabetici e non diabetici è analogo durante il ricovero per IMA, nè vi sono differenze di sesso; analogo è infatti l'utilizzo della terapia ripercussiva (PCI o trombolisi), come la prescrizione di terapie evidence-based come salicilato, beta-bloccanti, statine e ACE-I / ARBs; anche se si evidenzia come i diabetici siano trattati maggiormente con ACE-I/ARBs piuttosto che con beta bloccanti o ASA, differenze minime e non stabili nel tempo e limitate soprattutto alla prima decade considerata.

Più diabetici e con più alto profilo di rischio per IMA

Le conclusioni sono solo in parte rassicuranti. Da un lato in entrambi i gruppi di pazienti vi è una riduzione della mortalità dopo IMA dal 1985 al 2008, legato al fatto che il periodo considerato coincide con lo sviluppo di nuove terapie per l'IMA senza differenze di trattamento nei due gruppi, ma dall'altro abbiamo l'aumento della prevalenza di diabetici nei ricoverati per IMA ed il loro più alto rischio di mortalità a lungo termine.

La consapevolezza del più alto profilo di rischio associato al diabete ha probabilmente contribuito ad incrementare il trattamento cardioprotettivo in questi pa-

zienti; ad esempio nel periodo 1985-1989 l'utilizzo nei diabetici di ASA e beta bloccanti è basso e le differenze tra diabetici e non diabetici scompaiono nell'ultima decade ed infine nello studio di Nauta et al. nei diabetici vi è una maggior percentuale trattamento con ACE-I /ARBs.

La riduzione della mortalità sia a 30gg che a lungo termine sia nei diabetici che nei non diabetici, (maggiore nei primi in termini assoluti, ma in termini relativi statisticamente uguale nei due gruppi) è legata a vari fattori, inclusi il miglior trattamento in fase acuta ed una più aggressiva prevenzione secondaria a lungo termine.

Vi sono alcune limitazioni nello studio, in parte direttamente riconosciute dagli autori, come la provenienza dei pazienti dallo stesso ospedale, la non distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2, la sottostima della diagnosi di diabete escludendo la neodiagnosi nei ricoverati. Va inoltre aggiunto che la non distinzione tra STEMI e NSTEMI è sicuramente limitante.

Come l'evidence-based cardiologica parla del diabete

Lo studio esaminato ci induce a passare in rassegna le ultime revisioni delle linee guida dell'European Society of Cardiology (2-4), per valutarne le differenze relativamente al trattamento della cardiopatia ischemica nel diabetico. Mentre le linee guida sullo **scompenso acuto e cronico** confermano l'importanza della terapia con ACE-I nei diabetici, ribadendo l'efficacia e la non controindicazione dei beta-bloccanti, nel paragrafo *gaps in evidence* vengono sottolineati l'interesse e l'importanza dei GLP-1 analoghi/agonisti e degli inibitori dei DPP-IV, con la necessità di verificarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Dalle linee guida sull'infarto miocardico (5), per lo **STEMI** viene ribadito che l'iperglicemia è un potente predittore sia di mortalità che di complicanze intraospedaliere e si associa ad una prognosi peggiore anche nei non diabetici. In particolare, mentre l'iperglicemia sembra essere correlata nel breve termine ad maggior ampiezza nell'area di necrosi, il valore di HbA1c sembra invece associarsi a peggiori outcomes a lungo termine.

Per il trattamento dell'iperglicemia in acuto si sottolinea l'importante di evitare l'ipoglicemia, consigliando un controllo glicemico "strict, but not too strict", anche se rimane aperto il dibattito sulla migliore strategia del controllo glicemico e sul target glicemico. Infine viene definito come nei diabetici la terapia antitrombotica e riperfusiva sia la stessa dei non diabetici, anzi nei primi le nuove molecole prasugrel e ticagrelor sembrano dotate di maggior efficacia.

Anche nelle linee guida relative al **NSTEMI** si evidenzia la rilevanza epidemiologica del diabete nella cardiopatia ischemica; circa il 20-30% dei pazienti con NSTEMI sono diabetici ed una percentuale simile presenta un diabete neo-diagnosticato o un'intolleranza glucidica, sono soprattutto donne, con comorbidità

come ipertensione e dislipidemia e presentano maggiormente scompenso cardiaco e rischio di sanguinamento maggiore. Anche in questo caso il diabete rappresenta un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con NSTEMI e determina un rischio di morte due volte maggiore. Anche i pazienti con IGT o IFG hanno una prognosi peggiore rispetto ai non diabetici anche se migliore dei diabetici in un "continuum" senza soglia. Quindi l'iperglicemia al momento del ricovero per NSTEMI rappresenta un potente marker indipendente di peggior prognosi.

Viene quindi sottolineato come i diabetici, pazienti ad alto rischio, richiedano un trattamento farmacologico aggressivo sia in termini farmacologici (evidenza IC), che come terapia riperfusiva precoce (IA) e come aggressiva debba essere anche la successiva prevenzione secondaria; come per lo STEMI, gli antitrombotici sono ugualmente indicati nei diabetici presentando anzi una maggior efficacia.

Diversamente dalle conclusioni dello studio esaminato, viene però evidenziato in molti registri europei che i diabetici siano ancora troppo spesso trattati in modo subottimale rispetto ai non diabetici; ad esempio gli inibitori dei recettori GPIIb/IIIa sono meno prescritti e viene meno attuata la terapia riperfusiva.

I target di compenso glicemico in acuto sono indicati a ≤ 180 mg/dl ≥ 90 mg/l, rispettivamente in postprandiale e a digiuno (IB); da ultimo si evidenzia come le lesioni coronariche nei diabetici siano tipicamente diffuse ed estese e le restenosi/occlusione dopo PCI, soprattutto, o CABG siano più frequenti, con necessità di ulteriori precedenti di rivascolarizzazione. La rivascolarizzazione miocardica chirurgica sembra quindi ancora offrire migliori outcomes a questi pazienti (IB) soprattutto con l'utilizzo di grafts arteriori rispetto ai venosi così come in quella percutanea gli stent medicati-DES sono maggiormente raccomandati rispetto ai metallici-BMS (IA), riducendo la frequenza di restenosi.

Conclusioni

Subito! Intensificare la lotta ai fattori di rischio, superare l'inerzia terapeutica per mirare al miglior controllo metabolico possibile e soprattutto **implementare percorsi per lo screening della cardiopatia ischemica silente**; se non l'avete già fatto ricordatevi della Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico ad opera di, SID, AMD, ANMCO, ARCA, SIC, SISA del 2010, scaricabile dal sito AMD (www.aemmedi.it), Linee guida.

Messaggio chiave. I pazienti diabetici sono ad alto rischio per la cardiopatia ischemica acuta, STEMI e NSTEMI: occorre un trattamento aggressivo in acuto, utilizzando la stessa terapia evidence-based usata per i pazienti non diabetici, senza mai dimenticare la lotta ai fattori di rischio, la prevenzione secondaria e soprattutto lo screening per la cardiopatia ischemica silente.

BIBLIOGRAFIA

1. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care*; 35:2043-047, 2012.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 *Europ Heart J*; 33:1787-1847, 2012.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Europ Heart J*; 33:2569-2619, 2012.
4. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Europ Heart J*; 32:2999-3054, 2011.
5. Rivellesse AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group (Collaborators: Piatti PM, Avogaro A, Anfossi G, Ardigo D, de Kreutzenberg SV, Inchiostro S, Rivellesse AA, Trovati M, Zamboni S, Zavaroni I, Arcangeli A, Gentile S, Lettino M, Mafri A, Uguccioni M, Bianchi A, Cavallaro V, Monducci I, Cadeddu C, De Luca G, Manzato E.) Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 21(10): 757-64, 2011.

Controllo precoce dell'ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nei diabetici

Benefits of Early Hypertension Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes

A cura di



Valeria Manicardi
Reggio Emilia

Premessa. L'UKPDS ha dimostrato in Diabetici T2 di nuova diagnosi che il controllo della Pressione arteriosa (144 vs 154 mmHg) riduce gli eventi cardiovascolari nel tempo.

Obiettivo dello studio è stato valutare se il controllo dei valori pressori entro il 1° anno dalla diagnosi di Ipertensione Arteriosa (HT), in Diabetici Tipo 2, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e in quanto tempo.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo acquisendo i dati dal *Cardiovascular Hypertension Registry* della *Cardiovascular Research Network* dei Diabetici Tipo 2 con primo riscontro di HT al momento dell'ingresso nel registro dal gennaio 2003 al dicembre 2009, e senza precedenti eventi cardiovascolari.

Lo studio è stato condotto in 15.662 diabetici tipo 2, di età media di 51,5 anni, con nuovo riscontro diagnostico di ipertensione arteriosa (HT). Nel corso del primo anno di riscontro di HT, il 32,9% ha raggiunto il target pressorio <130/80 mmHg e l'80% è sceso al di sotto di 140/90 mmHg. Al follow-up medio di 3,2 anni i diabetici che hanno raggiunto il target pressorio hanno avuto una riduzione significativa di nuovi eventi cardiovascolari (5,1 eventi/1000 persone/anno) rispetto ai pazienti che hanno mantenuto valori pressori >140/90 mmHg (6,9, p <0,004).

Il RR di eventi cardiovascolari maggiori è risultato significativamente maggiore nei pazienti che hanno mantenuto valori di PA > 140/90 mmHg (RR 1,30 – 95% CI 1.01-1.69; p=0,04), rispetto a quelli che hanno ottenuto una riduzione dei valori di PA < 140/90 mmHg. Lo stesso non si è verificato confrontando i pazienti che hanno ottenuto valori di PA < 130/80 mmHg, rispetto a quelli che hanno avuto valori > 130/80 (RR non significativo).

La riduzione del rischio si è manifestata per l'infarto miocardico, gli eventi vascolari periferici, ma non per lo stroke, né per le complicanze microvascolari.

La riduzione del rischio di eventi CV è stata maggiore per i pazienti con Framingham Risk score ≥ 20% al baseline rispetto a quelli con FRS ≤ 10%.

Conclusioni. Nei pazienti Diabetici T2 adulti ottenere il controllo dei valori pressori al di sotto di 140/90 mmHg entro il 1° anno dal riscontro di Ipertensione arteriosa riduce significativamente l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori nei 3 anni successivi.

Messaggio chiave. L'ottimizzazione del controllo pressorio nei Diabetici Tipo 2 entro il primo anno dalla diagnosi riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori già a breve termine (3 anni di follow-up).

Identificare e trattare SUBITO! la Ipertensione arteriosa nei diabetici, e raggiungere i target, porta importanti benefici sul rischio cardio-vascolare a breve termine.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Connor PJ, et al. Benefits of Early Hypertension Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, Sep 10. [Epub ahead of print], 2012.

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Azienda Ospedaliera Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2013;16:105-110



Ipogonadismo, disfunzione erettile e diabete

I livelli di testosterone nel siero sono inversamente associati all'aterosclerosi in soggetti maschi diabetici

23 luglio 2003 - Secondo uno studio condotto da ricercatori giapponesi e apparso sul numero di giugno di Diabetes Care, tra gli uomini affetti da diabete di tipo 2 vi è un'associazione inversa tra la concentrazione di testosterone libero nel siero e l'aterosclerosi carotidea, per cui basse concentrazioni di testosterone negli uomini sarebbero associate ad un maggior rischio di patologia cardiovascolare.

I ricercatori hanno misurato le concentrazioni di testosterone totale e libero nel siero in 253 uomini affetti da diabete di tipo 2, e in un sottogruppo di 154 pazienti hanno determinato ultrasonograficamente lo spessore intima-media carotideo, il punteggio delle placche e i maggiori fattori di rischio cardiovascolare. La concentrazione di testosterone libero era inversamente associata allo spessore intima-media ($p=0,0103$) e al punteggio delle placche ($p<0,001$). Inoltre la concentrazione di testosterone libero nel siero era inversamente associata all'età, all'età al momento dell'insorgenza del diabete e alla durata della patologia.

Per valutare i possibili benefici di una sostituzione terapeutica del testosterone sono necessari, secondo gli autori, vasti studi prospettici.

Diabetes Care 2003;26:1869-1873.

Deficit erettile nei diabetici: marker potenziale di cardiopatia ischemica silente

3 settembre 2004 - Secondo un articolo pubblicato recentemente su Circulation, la prestigiosa rivista dell'American Heart Association, a firma di autori italiani della Fondazione Maugeri di Pavia (Dott. Carmine Gazzaruso e coll.), il deficit erettile (DE) mostra un'importante associazione indipendente con la presenza di coronaropatia (CAD, coronary artery disease) silente negli uomini affetti da diabete di tipo 2 apparentemente privo di complicanze. L'articolo, apparso anticipatamente in versione elettronica sul web, propone di utilizzare la presenza di DE allo scopo di selezionare i soggetti diabetici, asintomatici per CAD, da sottoporre a indagini cardiologiche più approfondite.

Lo studio ha confrontato le caratteristiche di 133 uomini affetti da diabete non complicato e CAD silente (documentata angiograficamente e mediante stress-ecocardiogramma) con quelle di 127 diabetici privi di CAD: la prevalenza di DE era di circa 9 volte più frequente nei soggetti del primo gruppo (33,8% vs 4,7%; $p=0,000$). Alla regressione logistica, il DE si è

rivelato un marker predittivo più efficiente di CAD silente rispetto al fumo, la presenza di microalbuminuria, i livelli di colesterolo HDL e LDL e il polimorfismo dell'apolipoproteina(a), con un odds ratio di 14,8.

Gli autori sottolineano conseguentemente l'importanza di escludere, al momento della prescrizione di una terapia farmacologica per un DE, la presenza di una CAD silente, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi.

Circulation. 2004;110(1):22-26.

Complicanze andrologiche nel diabete

27 aprile 2007 - Come è stato più volte sottolineato, quelle andrologiche sono le complicanze diabetiche maggiormente trascurate nella pratica clinica, e due studi di recente pubblicazione ne sottolineano il concetto.

Il primo (1) è un'analisi trasversale dei dati relativi a 2126 maschi adulti partecipanti al NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2001-2002, volta a valutare la prevalenza di deficit erettile (DE) e i fattori di rischio di tale disturbo presso la popolazione adulta statunitense non istituzionalizzata. La Dott.ssa Elizabeth Selvin e coll. (Baltimora, Maryland; USA) hanno elaborato le risposte a un questionario condotto per via informatica, rilevando una prevalenza complessiva di DE del 18,4% tra gli uomini di età ≥ 20 anni (IC 95% 16,2-20,7), con un'elevata correlazione con l'età e la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolari. Prendendo in considerazione la sola popolazione diabetica, la prevalenza di DE raggiungeva il 51,3% (IC 95% 41,9-60,7); all'analisi multivariata, la presenza di DE si confermava associata in maniera indipendente alla malattia diabetica, oltre che a un ridotto livello di attività fisica e a un basso grado d'istruzione.

Nel secondo studio, il Dott. Landon Trost e coll. (New Orleans, Louisiana; USA) (2) hanno preso in esame le differenze di espressione della malattia di La Peyronie (Induratio Penis Plastica, IPP) nei maschi affetti da diabete (59 soggetti, gruppo 1) o con normale metabolismo glucidico (109, gruppo 2). I pazienti del gruppo 1, significativamente più anziani di quelli del secondo gruppo, presentavano un grado medio di deformità peniena (valutato sec. la classificazione di Kelâmi) significativamente maggiore rispetto a quelli del gruppo 2 (27,1% vs. 5,5%), con una maggiore frequenza (39,7% vs. 25,5%) di curvature severe ($>60\%$).

Anche la prevalenza di DE era nettamente più alta nel gruppo dei soggetti con IPP diabetici (81% vs. 47%), e i parametri di flusso ematico in erezione (valutati mediante ultrasonografia Doppler) erano significativamente più compromessi.

L'analisi dei dati mostra come la presenza di diabete mellito correli con forme più gravi di malattia di La Peyronie. Un motivo in più per indagare nell'ambito della sfera andrologica di tutti i soggetti diabetici.

1) Am J Med. 2007;120(2):151-157.

2) BJU International 99(2), 383-386.

Trionfo degli inibitori della PDE-5 nel trattamento farmacologico del deficit erettile

21 dicembre 2009 - Nel trattamento del deficit erettile, la terapia di elezione è attualmente rappresentata dagli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE-5); la valutazione della funzionalità gonadica e l'eventuale trattamento ormonale hanno un'utilità più incerta, e restano a discrezione del Curante. Per quante

perplessità possano generare tali affermazioni, provengono da due autorevoli studi pubblicati di recente sullo stesso numero degli *Annals of Internal Medicine*.

Nel primo studio (1), una revisione sistematica e metanalisi della letteratura esistente, il Dott. Alexander Tsertsvadze (Ottawa, Canada) e coll. hanno condotto una ricerca sui principali archivi elettronici (Medline, Embase, Cochrane, Psycinfo, AMED e Scopus) degli articoli in lingua inglese dedicati all'efficacia e alla sicurezza degli inibitori della PDE-5 e dei trattamenti ormonali nel deficit erettile, analizzando sia gli studi randomizzati e controllati (RCT) sia quelli osservazionali. Soprattutto nei trial a breve termine (≤ 12 settimane), l'impiego degli inibitori della PDE-5 è risultato più efficace del placebo nel migliorare l'ottenimento dell'erezione (range: dal 67 all'89% vs. dal 27 al 35%) e le percentuali di successo dei rapporti sessuali (69,0 vs. 35,0%). Per contro, tale trattamento è risultato associato a una maggiore incidenza di reazioni avverse, senza differenze significative tra sildenafil, vardenafil e tadalafil. I 15 RCT dedicati al trattamento ormonale del deficit erettile, perlopiù di bassa qualità metodologica, non hanno fornito evidenze conclusive sull'efficacia di tale approccio; questi studi non hanno neppure permesso di accertare una maggiore prevalenza di ipogonadismo tra i soggetti affetti da deficit erettile, rispetto a quelli che non lamentano tale disturbo.

Il secondo articolo (2), che ha utilizzato una strategia di ricerca del tutto sovrapponibile, è presentato come una vera e propria linea-guida pratica dell'American College of Physicians (ACP) sulle evidenze disponibili relative allo stesso argomento, e fornisce 3 raccomandazioni principali. Nella prima (classificata come solida, con evidenze di qualità elevata), viene ribadito il trattamento di elezione con gli inibitori della PDE-5 per i soggetti affetti da deficit erettile, in assenza di controindicazioni verso tale classe di farmaci. La seconda raccomandazione (debole, con qualità di basso livello) è quella di basare la scelta della specifica molecola (sildenafil, vardenafil, tadalafil, mirodenafil o udenafil) sulle preferenze individuali del paziente, tenendo presenti la comodità d'impiego, i costi e il profilo delle reazioni avverse. Nella terza (evidenze insufficienti per stabilire il rapporto tra rischi e benefici), l'ACP si dichiara non in grado di fornire raccomandazioni a favore o contro l'esecuzione di routine di indagini ormonali, o di ricorrere al trattamento con androgeni, nella gestione dei soggetti affetti da deficit erettile.

- 1) *Ann Intern Med* 2009;151(9):639-649.
- 2) *Ann Intern Med* 2009;151(9):650-66131/1/2011.

Correlati andrologici nel diabete di tipo 2 e nelle patologie cardiovascolari

25 marzo 2011 – Qual è la relazione tra rischio cardiovascolare e livelli circolanti di androgeni, negli anziani di sesso maschile? Le indagini epidemiologiche forniscono dati contrastanti; precedenti studi di popolazione non avevano mostrato una relazione tra livelli di testosterone e mortalità cardiovascolare, e i dati del Massachusetts Male Aging Study avevano addirittura suggerito come bassi livelli di testosterone libero si associassero a una riduzione del 55% del rischio di cardiopatia ischemica (1). Dati più recenti, invece, sembrano indicare un'associazione tra bassi livelli di testosterone e aumentata mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale sia nei soggetti con disfunzione erettile (2-3).

Altrettanto complicata è l'interpretazione degli studi che hanno valutato gli effetti della terapia androgenica sostitutiva sul rischio cardiovascolare, in maschi affetti da ipogonadismo. Lo studio TOM (Testosterone in Older Men with

Mobility Limitations), in doppio cieco e controllato verso placebo, è stato interrotto precocemente per un eccesso di eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento attivo. Il trial è stato criticato per la dose androgenica elevata (100 mg/die di testosterone gel all'1%) utilizzata in soggetti anziani (età media: 74 anni) con comorbilità importanti, così come per il limitato numero complessivo di eventi (4). Altri studi d'intervento e metanalisi sulla terapia androgenica sostitutiva non hanno invece accertato un eccesso di rischio cardiovascolare legato alla terapia con testosterone (5), anche se pare prudente mantenere livelli plasmatici di testosterone nella parte bassa del range fisiologico.

Di recente, è stata pubblicata sulla rivista *Andrologia* una review sulla relazione tra patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2, sindrome metabolica e problemi sessuali nell'anziano di sesso maschile: condizioni un tempo considerate nettamente indipendenti e ora indagate per le loro interrelazioni (6). Secondo il Dott. Aksam A. Yassin e coll. (Amburgo, Germania), il deficit erettile sarebbe espressione di una disfunzione endoteliale alla base anche di un'adeguata perfusione tissutale e di eventi cardiovascolari. Secondo gli autori, è importante includere la determinazione dei livelli di testosterone non solamente negli uomini che riferiscono problemi di erezione, ma anche nella valutazione cardiovascolare complessiva, specie in presenza di diabete.

- 1) *Arch Intern Med* 2007;167(12):1252-1260.
- 2) *Eur Heart J* 2010;31(12):1494-1501.
- 3) *J Sex Med* 2010;7(4 Pt 1):1557-1564.
- 4) *N Engl J Med* 2010;363(19):1865.
- 5) *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2560-2575.
- 6) *Andrologia*. 2011;43(1):1-8.

Personalizzazione della terapia: AMD, IDF, anziano fragile

Un'analisi longitudinale sull'evoluzione clinica nei pazienti diabetici anziani

17 settembre 2007 – Spesso gli studi pubblicati in letteratura riguardano in prevalenza soggetti adulti, trascurando la popolazione anziana; sebbene l'invecchiamento rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza del diabete e la progressione delle sue complicanze, esistono pochi dati espressamente riguardanti l'impatto della malattia diabetica in questa fascia d'età.

Uno studio pubblicato di recente sugli *Archives of Internal Medicine* ha valutato, con un'analisi longitudinale (dal gennaio 1991 al dicembre 2004), i tassi di morbilità e mortalità in un campione rappresentativo di soggetti statunitensi anziani (età media: 74,5 anni; M=41%) con una diagnosi recente di diabete di tipo 2 (n=33.772), confrontandoli con quelli di un gruppo di controllo (n=25.563).

Gli autori (Dott.ssa M. Angelyn Betel; Durham, North Carolina; USA) hanno rilevato, nel gruppo diabetico, un eccesso di mortalità pari al 9,2% entro 11 anni, rispetto ai soggetti di controllo. Al termine del periodo di follow-up, inoltre, il 91,8% del gruppo affetto da diabete aveva sviluppato complicanze micro- e macrovascolari, rispetto al 72,0% della popolazione di controllo; in particolare, la presenza di diabete si associava a un aumento del rischio di complicanze vascolari a carico degli arti inferiori (specie di quelle richiedenti procedure chirurgiche) e di sviluppare uno scompenso cardiaco congestizio (57,6% versus 34,1%).

Secondo le conclusioni degli autori, gli anziani con una diagnosi recente di diabete avrebbero un rischio di complicanze generali (e vascolari, in particolare) a 10 anni decisamente più elevato, rispetto a soggetti di pari età non diabetici, con ovvie ricadute in termini assistenziali ed economici sul sistema sanitario.

Arch Intern Med. 2007;167(9):921-927.

Deterioramento cognitivo e ipoglicemie severe nel paziente affetto da diabete tipo 2: causa o effetto?

(Roberta Manti)

13 luglio 2012 – Il deterioramento cognitivo, condizione frequentemente associata al diabete, può esporre al rischio di effetti avversi correlati alla difficoltà di autogestione della malattia, quali l'ipoglicemia severa. L'analisi di questo tipo di correlazione, non del tutto chiarita dalla letteratura, risulta di notevole importanza considerando la possibilità di redigere linee guida specifiche per la cura del diabete nelle persone con deficit cognitivo; in tale ottica lo studio ACCORD-MIND (Memory IN Diabetes), in cui sono state valutate le capacità cognitive di un sottogruppo di partecipanti allo studio ACCORD, rappresenta una opportunità unica poiché fornisce dati sulla correlazione tra funzioni cognitive del paziente diabetico e rischio di ipoglicemia severa nei due gruppi di trattamento dell'ACCORD (standard vs. intensivo) (1).

Nell'ACCORD-MIND sono stati valutati 2956 soggetti (deglie oltre 10.000 arruolati nell'ACCORD) di età superiore ai 55 anni, sottoposti, al momento dell'arruolamento e successivamente a 20 mesi, a quattro test cognitivi: DSST (Digit Symbol Substitution Test), RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test), MMSE (Mini Mental Status Examination) e test di Stroop. Outcome dello studio erano l'incidenza di ipoglicemie severe con necessità di assistenza medica (HMA, hypoglycemia requiring medical assistance) e l'incidenza di ipoglicemie con necessità di qualsiasi tipo di assistenza (HAA, hypoglycemia requiring any assistance).

In totale, durante un follow-up medio di 3,25 anni, 160 pazienti hanno manifestato una o più HMA e 238 soggetti almeno una HAA. L'incidenza di HMA e HAA è risultata correlata alla valutazione del DSST al basale, con un rischio aumentato del 13% di HMA (IC 95% 8-18) e dell'11% di HAA (IC 95% 7-15) per punteggi del test inferiori di 5 punti. In accordo con tali risultati, anche punteggi ridotti degli altri test cognitivi eseguiti all'arruolamento sono risultati predittivi di episodi di ipoglicemia severa. Inoltre, il peggioramento delle performance cognitive sulla base della risposta ai test eseguiti dopo 20 mesi dal basale è risultato associato ad un aumentato rischio successivo di ipoglicemia severa, soprattutto nei pazienti con bassi punteggi già al basale. La randomizzazione verso un trattamento intensivo per il controllo glicemico, rispetto al trattamento standard, non ha influenzato il rapporto tra funzioni cognitive e rischio di gravi ipoglicemie.

I risultati di questo studio sono particolarmente interessanti poiché integrano la letteratura disponibile a riguardo, in cui il deterioramento cognitivo è considerato soprattutto una conseguenza dell'ipoglicemia nel paziente diabetico (2). L'ACCORD MIND, infatti, dimostra che basse performance cognitive possono in realtà essere causa di ipoglicemie severe; è pertanto necessario che i pazienti siano valutati in modo globale sia alla diagnosi sia successivamente, con particolare riferimento all'aspetto cognitivo, per predisporre modalità di trattamento ed obiettivi differenziati, e ridurre il rischio di ipoglicemie se-

vere, che nel paziente diabetico sono ancora un evento troppo frequente (0,4%-1,5% pazienti all'anno).

- 1) Diabetes Care 2012;35(4):787-793. Epub 2012 Feb 28.
- 2) Endocr Rev 2008;29(4):494-511. Epub 2008 Apr 24.

Position statement ADA-EASD 2012: risposta alle critiche di AMD e AACE-ACE

10 dicembre 2012 – Pochi mesi fa, l'American Diabetes Association (ADA) e la European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno emanato un position statement congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 (1). Al documento, presentato come un cambiamento paradigmatico nel modo di concepire l'assistenza diabetologica (enfaticizzando la personalizzazione delle scelte terapeutiche), avevamo dedicato una newsletter sulle pagine di questo sito (2).

Il nuovo position statement ADA-EASD costituisce certamente un notevole passo avanti rispetto a quello precedente, affrontando alcune delle critiche mosse in precedenza e prendendo atto che esistono molte altre opzioni terapeutiche che non le sole sulfoniluree e l'insulina basale, quando il trattamento con la sola metformina non raggiunge l'obiettivo di tenere i pazienti a target.

Secondo il parere del "Gruppo di Lavoro per la Terapia Personalizzata nel diabete di tipo 2" di AMD, tuttavia, il documento sembra fallire il suo scopo ricadendo in una lunga e dettagliata elencazione delle possibili scelte terapeutiche. Le nuove raccomandazioni, definite dagli autori meno prescrittive e non "così algoritmiche" come le precedenti, lasciano in effetti al medico la scelta della terapia più opportuna per il paziente che di volta in volta si trova a gestire. Nel position statement ADA-EASD 2012, inoltre, resta in gran parte sottovalutata l'importanza del controllo dell'iperglicemia post-prandiale, elemento contributivo nel raggiungere gli obiettivi di compenso desiderato dell'HbA1c e possibile fattore predittivo indipendente della patologia cardiovascolare.

L'International Diabetes Federation (IDF) ha recentemente emanato un aggiornamento delle proprie linee-guida sulla gestione dell'iperglicemia postprandiale nel diabete, a testimoniare l'importanza attribuita a tale aspetto. Anche l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose), considerato attualmente il metodo più pratico ed efficace per il monitoraggio della glicemia post-prandiale, viene del tutto trascurato nel position statement ADA-EASD, fino all'introduzione in terapia dell'insulina.

Rispetto al position statement ADA-EASD, l'Algoritmo per la terapia personalizzata proposto da AMD si differenzia sostanzialmente offrendo suggerimenti più dettagliati e vicini al processo decisionale quotidiano che ogni medico mette in atto in presenza di ogni singolo particolare individuo. Inoltre, l'algoritmo AMD è disponibile in una versione web a finestre (disponibile sia in italiano sia in inglese), che ne permette da un lato il facile e veloce utilizzo, dall'altro un tempestivo aggiornamento delle raccomandazioni sulla base delle nuove evidenze di volta in volta reperibili, garantendo a tutti gli operatori sanitari l'ultima versione disponibile direttamente sul computer della loro scrivania. Queste critiche sono state espresse attraverso una lettera, pubblicata su Diabetologia nel luglio scorso (3).

Anche l'American Association of Clinical Endocrinologists-American College of Endocrinology (AACE/ACE), seppur riscontrando nel nuovo position statement ADA-EASD elementi di progresso rispetto al documento precedente (e anzi avvicinamento all'algoritmo AACE/ACE del 2009), ha avanzato alcune critiche. Anche queste sono state pubblicate su Diabetologia (4).

Innanzitutto, non viene fatta alcuna distinzione tra analoghi insulinici e insulina umana o NPH, tranne sottolineare i minori costi di queste ultime. Inoltre, viene criticato di aver mantenuto sulfoniluree e glitazoni sullo stesso piano di altre scelte terapeutiche più nuove, gravate da minori effetti collaterali.

Sul numero di ottobre della rivista viene pubblicata la risposta dei Dott. David R. Matthews e Silvio E. Inzucchi alle lettere di AMD e AACE/ACE (5). Per quanto riguarda l'obiezione di un'eccessiva indeterminazione delle raccomandazioni, avanzata sia da AMD sia da AACE/ACE, i delegati ADA-EASD rispondono che il loro position statement non è, né intende essere, un algoritmo, è che il fatto di non accordare preferenze assolute alle varie opzioni terapeutiche, nelle diverse situazioni, discende dalla varietà di contesti clinici, dall'eterogeneità di risposta, dalle disparità di risorse economiche e dalla complessità degli ambiti sociali e culturali nei quali si può operare; il medico di medicina generale – secondo gli autori – è nella posizione migliore per applicare in maniera personalizzata le differenti strategie terapeutiche. Non senza polemica, viene affermato che, dal loro punto di vista, l'essersi avvicinati all'algoritmo AACE/ACE non rende automaticamente migliore il position statement ADA-EASD. Relativamente al problema dei costi, viene sottolineato come in alcuni paesi sia possibile finanziare 16,7 anni di trattamento con una sulfonilurea al prezzo di un mese di terapia con un agonista del GLP-1, e che in certi contesti gli aspetti economici possono fare la differenza tra nessun trattamento e un trattamento di qualche tipo.

Rispondendo alle proposte e alle critiche mosse da AMD, i Dott. Matthews e Inzucchi riconoscono che le soluzioni informatiche possono risultare particolarmente efficaci per analizzare soluzioni complesse e guidare le scelte del medico. Per quanto riguarda l'importanza dell'iperglicemia postprandiale, viene enfatizzata la mancanza di certezze in merito a un'associazione causale tra questa e le complicanze di malattia; in attesa di evidenze più forti, non condividono pertanto la rilevanza fondamentale di affrontare tale aspetto. Di conseguenza, pur ammettendo la potenziale efficacia dell'SMBG, viene nuovamente sottolineato l'aspetto dei costi, che rende imperativo sfruttare al meglio le informazioni desumibili da tale ausilio per le scelte terapeutiche o di stile di vita, mentre molte volte l'automonitoraggio viene effettuato senza un outcome chiaramente giustificabile. L'algoritmo AMD, peraltro, si basa sull'impiego delle informazioni ricavabili da un uso razionale dell'SMBG domiciliare strutturato. La lettera si chiude con un invito a non far discendere le proprie opinioni da entusiasmi di parte o da "fondamentalismi statistici", assistendo i nostri pazienti con perizia, abilità e saggezza, ma soprattutto in maniera personalizzata; almeno questa, una filosofia sulla quale c'è sempre maggiore consenso.

- 1) Diabetologia. 2012;55(6):1577-1596. Epub 2012 Apr 20.
- 2) Newsletter del 18 maggio 2012.
- 3) Diabetologia 2012;55(10):2853-2855. Epub 2012 Jul 17.
- 4) Diabetologia 2012;55(10):2850-2852. Epub 2012 Jul 18.
- 5) Diabetologia 2012;55(10):2856-2857. Epub 2012 Aug 2.

Luci e ombre dei nuovi farmaci – lo studio ORIGIN

Studio ORIGIN: dati di sicurezza sulla terapia con insulina glargine

(Roberta Manti)

24 settembre 2012 - Sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati dello

studio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), un vasto trial condotto su oltre 12.000 pazienti a rischio cardiovascolare affetti da IFG (impaired fasting glucose), IGT (impaired glucose tolerance) o diabete di tipo 2.

Lo studio, condotto utilizzando un disegno fattoriale 2 x 2, ha valutato l'effetto di 2 variabili (insulina glargine e acidi grassi omega-3) sull'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti arruolati; in particolare i partecipanti allo studio sono stati randomizzati alla terapia con insulina glargine (n = 6264) con ottimizzazione della dose fino a ottenere una glicemia a digiuno ≤ 95 mg% oppure alla terapia standard (n = 6273), mentre l'altro braccio dello studio ha confrontato la terapia con omega-3 rispetto al placebo. Outcome primari dello studio erano la valutazione del rischio d'infarto non fatale, ictus non fatale o morte da causa cardiovascolare, procedure di rivascolarizzazione o ospedalizzazione da scompenso cardiaco; outcome secondari: incidenza di diabete, complicanze microvascolari, incidenza di ipoglicemie, valutazione del peso corporeo, rischio tumorale.

Il follow-up medio dello studio è stato di 6,2 anni; per quanto riguarda il confronto relativo alla terapia antidiabetica, durante il periodo di osservazione l'incidenza di eventi cardiovascolari è risultata sostanzialmente sovrapponibile nel gruppo trattato con glargine rispetto al gruppo in terapia standard (rispettivamente 2,94 e 2,85 per 100 persone-anno); sostanzialmente sovrapponibile è risultata anche l'incidenza di eventi microvascolari, mentre lo studio ha dimostrato, nei pazienti trattati con glargine rispetto alla terapia standard, una riduzione del rischio di sviluppare diabete di tipo 2, ma con un incremento del peso e delle ipoglicemie. Non è stata invece osservata un'associazione significativa tra glargine e rischio tumorale (hazard ratio: 1; IC 95%: 0,88-1,13; p = 0,97).

I risultati dello studio ORIGIN sono confortanti in termini di valutazione della sicurezza della terapia con insulina glargine, soprattutto in considerazione delle dimensioni e della durata di follow-up del trial. L'evidenza che la terapia insulinica non aumenti il rischio cardiovascolare del paziente diabetico e che glargine non si associ a rischio tumorale rassicura sull'utilizzo di tale terapia già nelle fasi precoci di malattia.

N Engl J Med 2012;367:319-328.

Quale target della pressione arteriosa nei pazienti con diabete ed ipertensione

Iipertensione e diabete: nuove indicazioni dall'American Society of Hypertension

26 gennaio 2009 – L'American Society of Hypertension (ASH) ha emanato un documento di aggiornamento delle proprie posizioni circa il trattamento dell'ipertensione nei soggetti affetti da diabete, pubblicandolo sul Journal of Clinical Hypertension.

Tale documento, che aveva lo scopo di incorporare le nuove evidenze sull'argomento emerse successivamente alla pubblicazione del JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), nel 2003, sottolinea l'importanza di un trattamento precoce e aggressivo, che privilegi le associazioni terapeutiche e non trascuri l'approccio alla riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Tra le novità più significative, la prudenza nell'impiego dei diuretici e dei beta-bloccanti, in grado non solo di peggiorare il compenso glicemico nei pazienti diabetici, ma anche di favorire l'insorgenza stessa di diabete nei soggetti con IFG (impaired fasting glucose, alterata glicemia a digiuno). Sono pertanto da privilegiare gli antagonisti del sistema renina-angiotensina, come farmaci di prima linea, eventualmente da associare a un calcioantagonista o a un diuretico tiazidico qualora la pressione arteriosa superi di 20/10 mmHg l'obiettivo raccomandato. Le modificazioni terapeutiche andrebbero valutate a distanza di 23 settimane (invece che 48), inviando il paziente a consulenza specialistica in caso d'insuccesso.

Gli autori (Dott. George Bakris e coll.; Chicago, Illinois; USA) enfatizzano il ruolo della modificazione dello stile di vita, perseguendo un compenso metabolico ottimale con l'aggiunta di statine ed eventualmente anche di altri farmaci ipolipemizzanti, e associando dosi comprese tra 75 e 162mg/die di aspirina. Vengono proposti i seguenti obiettivi:

compenso pressorio	Target
PAO	<130/80mmHg
compenso glicemico	
HbA1c	<7%
Glicemia pre-prandiale	70-130mg/dl
compenso lipidico	
LDL-colesterolo	<70mg/dl
Trigliceridi	<150mg/dl
HDL-colesterolo	>40-45mg/dl (M-F)

J Clin Hypertens 2008; 10(9): 707-713.

Strategia intensiva di trattamento antipertensivo nei diabetici ad alto rischio cardiovascolare: ACCORD BP

10 maggio 2010 – Lo studio ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Blood Pressure Trial), randomizzato e controllato con placebo per gruppi paralleli, aveva lo scopo di confrontare l'efficacia di due strategie di trattamento antipertensivo, caratterizzate da differente aggressività (pressione arteriosa sistolica [PAS] target < 120 o 140 mmHg), nel prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

Lo studio ha coinvolto oltre 5000 soggetti con diabete di tipo 2 e livelli di HbA1c \geq 7,5%, d'età compresa tra 40 e 79 anni se già presente una patologia cardiovascolare clinicamente evidente, oppure 55 e 79 anni in presenza di patologia cardiovascolare subclinica o di due ulteriori fattori di rischio cardiovascolari. I risultati, relativi a un follow-up medio di 4,7 anni, sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine (1), e presentati contemporaneamente al congresso annuale dell'American College of Cardiology (2).

La strategia aggressiva (numero medio di farmaci antipertensivi utilizzati: 3,4) ha consentito il raggiungimento di valori medi di PAS, a un anno, pari a 119 mmHg, vs. 134 mmHg con il trattamento standard (in media 2,1 antipertensivi). Malgrado tali variazioni, non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi in merito all'endpoint principale (decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale; 1,9 vs. 2,1% l'anno, con $p = 0,20$). Anche la mortalità complessiva non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi (1,1 vs. 1,3%; $p = 0,55$), mentre la strategia

aggressiva ha fatto registrare un'incidenza più alta di eventi avversi gravi (3,3 vs. 1,3%; $p < 0,001$).

A differenza di quanto rilevato in altri studi (quali lo UKPDS e l'HOT), una strategia antipertensiva intensiva con un target di pressione sistolica < 120 mmHg non si è dimostrata superiore rispetto a una più conservativa (< 140 mmHg) in pazienti affetti da diabete di tipo 2 a elevato rischio cardiovascolare, se non per una lieve riduzione dell'incidenza di ictus (dallo 0,53 allo 0,32%; $p = 0,01$). I risultati lasciano aperta la discussione su quale sia il target pressorio ottimale per i soggetti diabetici ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, ma il basso numero di eventi registrati con le due strategie testimonia la bontà dei risultati ottenibili con le terapie attuali.

1) N Engl J Med 2010 Mar 14.

2) American College of Cardiology, Atlanta (Georgia - USA) 14-16 marzo 2010.

Come si valuta la funzione renale?

Scarsa utilità predittiva della filtrazione glomerulare stimata nel diabete di tipo 2: ulteriori risultati dal Casale Monferrato study

13 luglio 2007 – I soggetti affetti da nefropatia cronica presentano un rischio cardiovascolare aumentato (rispetto alla popolazione con una funzionalità renale normale), anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali.

Un gruppo di ricercatori piemontesi (Prof.ssa Graziella Bruno e coll., Torino) (1) hanno voluto valutare, nell'ambito della popolazione del Casale Monferrato Study, se il calcolo del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR, estimated glomerular filtration rate) fornisca informazioni predittive della mortalità anche nei soggetti affetti da diabete di tipo 2, oltre che nella popolazione generale.

A questo scopo, gli autori hanno calcolato la funzionalità renale dei 1538 soggetti dello studio (mediana di età: 68,9 anni) per mezzo dell'equazione abbreviata dello studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)(2), analizzando la relazione con la mortalità cardiovascolare e con quella per tutte le cause a 11 anni (indipendentemente dal tasso di escrezione dell'albumina [AER] e dagli altri fattori di rischio cardiovascolare). La prevalenza di nefropatia cronica all'arruolamento (eGFR < 60 ml min⁻¹ 1,73 m⁻²), in questa popolazione, è risultata del 34,3% (IC 95% 33,0-36,8), registrandosi 670 decessi nell'ambito dei 10.708 anni-persona di osservazione. Dopo aggiustamento per l'AER e gli altri fattori cardiovascolari, il rischio di mortalità per tutte le cause è risultato aumentato del 23% (IC 95% 1,03-1,47), e quello per cause cardiovascolari del 18% (IC 95% 0,92-1,52).

Analizzando il dato in base alla riduzione del livello di eGFR, gli autori hanno osservato come gran parte del rischio riguardasse i pazienti con una diminuzione più marcata della funzionalità renale (eGFR compresa tra 15 e 29 ml min⁻¹ 1,73 m⁻²), mentre non era evidenziabile alcun incremento del rischio per valori di eGFR compresi tra 30 e 59 ml min⁻¹ 1,73 m⁻². Dopo stratificazione per i livelli di AER, la riduzione della funzionalità renale si associava a un significativo incremento del rischio solamente nei pazienti che presentavano macroalbuminuria; proprio quest'ultimo parametro, nella popolazione diabetica di tipo 2, sarebbe il più importante fattore predittivo della mortalità. In questo senso, il calcolo della filtrazione glomerulare, nei soggetti normoalbuminurici, non fornirebbe informazioni aggiuntive rispetto all'AER.

Gli autori segnalano, peraltro, come l'equazione utilizzata nell'analisi non sia stata validata nei soggetti ultrasettantenni (ben rappresentati nel Casale Monferrato Study), e come la GFR mantenga comunque un'utilità clinica di rilievo nelle scelte terapeutiche relative a ciascun paziente.

- 1) Diabetologia 2007; 50(5): 941-948.
- 2) eGFR = $186 \times (\text{creatininemia in mg/dl})^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203}$ ($\times 0,742$ nei soggetti di sesso femminile).

Consensus AMD-SICVE-SID-SIRM: trattamento arteriopatia periferica nel diabetico

Terapia associata anticoagulante e antiaggregante nell'arteriopatia periferica: lo studio WAVE

23 novembre 2007 – Rispetto alla popolazione di controllo, i soggetti affetti da arteriopatia periferica aterosclerotica hanno un rischio triplicato di infarto miocardico (IMA), ictus e mortalità cardiovascolare.

Considerato che autorevoli associazioni di categoria quali l'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiology (ACC) prendono in considerazione la terapia di associazione anticoagulante orale e antiaggregante con aspirina nella prevenzione secondaria dei pazienti infartuati, il gruppo di studio del Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) Trial Investigators ha voluto valutare l'efficacia degli anticoagulanti orali (da soli o in associazione con antiaggreganti) nell'arteriopatia periferica.

A tale scopo, la Dott.ssa Sonia Anand (Hamilton, Ontario; Canada) (1) e coll. hanno randomizzato 2161 pazienti arteriopatici tra una terapia antiaggregante standard e una terapia di associazione con anticoagulanti orali, con un target di INR compreso tra 2,0 e 3,0; il follow-up medio dello studio è stato di 35 mesi. La differenza tra i due gruppi, in termini di incidenza di ictus, IMA e di mortalità cardiovascolare, non è risultata statisticamente significativa (12,2% nel gruppo in terapia di associazione rispetto al 13,3% di quello in terapia antiaggregante standard; RR 0,92; IC 95% 0,73-1,16; $p=0,48$). In compenso, l'aggiunta del warfarin ha aumentato in maniera significativa l'incidenza di episodi emorragici gravi (4,0% nel gruppo in terapia di associazione vs. 1,2% in quello di controllo; RR 3,41; IC 95% 1,84-6,35; $p<0,001$).

Nell'editoriale di commento all'articolo, il Dott. Emile R. Mohler III (Philadelphia, Pennsylvania; USA) (2) ricorda come già altri studi (quale il Department of Veterans Affairs Cooperative Study) avessero registrato l'elevata incidenza di gravi effetti collaterali, a limitare l'indicazione alla terapia antiaggregante/anticoagulante.

Nello studio WAVE, inoltre, l'incidenza di emorragie è stata elevata nonostante il trial avesse escluso dall'arruolamento i pazienti più a rischio di tali eventi. Per quanto riguarda l'arteriopatia periferica, restano quindi valide le indicazioni dell'AHA e dell'ACC alla terapia antiaggregante semplice,

condotta a lungo termine, per la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

- 1) N Engl J Med. 2007;357(3):217-227.
- 2) N Engl J Med. 2007;357(3):293-296.

Analisi costo-efficacia delle terapie con vasodilatatori nell'arteriopatia periferica

27 febbraio 2012 – La rivista Health Technology Assessment, giornale di riferimento del National Institute for Health britannico per le tecnologie sanitarie, ha recentemente dedicato un'ampia revisione sistematica al trattamento della claudicatio intermittens (CI) nei soggetti affetti da arteriopatia periferica, firmata dal Dott. H. Squires (Sheffield, Regno Unito) e coll. Il documento effettua un confronto di efficacia (corredato da un'analisi economica) dei vasodilatatori cilostazolo, naftidrofurile ossalato, pentossifillina e inositolo nicotinato. L'arteriopatia periferica colpisce il 4,5% della popolazione d'età compresa tra 55 e 74 anni, oltremanica, e riconosce come sintomo principale la CI, caratterizzata da dolore nella deambulazione (dopo distanze variabili a seconda della severità del problema) attenuato dal riposo. Come outcome di efficacia sono stati analizzati la massima distanza di marcia percorribile (MWD, maximal walking distance), il tragitto effettuabile in assenza di dolore (PFWD, pain-free walking distance), l'indice caviglia-braccio (ABI, ankle-brachial pressure index), gli eventi cardiovascolari, la mortalità, le reazioni avverse e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL, health-related quality of life). Per la valutazione del rapporto costo-efficacia degli interventi, dal punto di vista del sistema sanitario, è stato utilizzato un modello di Markov.

I criteri d'inclusione per la revisione dell'efficacia clinica sono risultati soddisfatti da 26 trial randomizzati e controllati, identificati attraverso la consultazione delle banche dati abituali (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library database, ecc.). Cilostazolo e naftidrofurile ossalato hanno mostrato di migliorare in maniera significativa gli outcome relativi alla distanza di marcia, rispetto al placebo. L'inositolo nicotinato è stato escluso dalla valutazione di tali parametri per la mancanza di dati di efficacia a 24 mesi, anche se la valutazione per intervalli più brevi non è risultata indicativa di un effetto significativo. Le reazioni avverse (prevalentemente cefalea e disturbi gastrointestinali) sono risultate poco frequenti per tutti i farmaci valutati, mentre gli eventi avversi gravi non sono stati più frequenti nei bracci di trattamento vasoattivo, per il periodo di follow-up esaminato. L'analisi relativa alla HRQoL è stata limitata dalla scarsità di dati in proposito, mentre quella relativa al rapporto costo-efficacia ha mostrato la netta superiorità del naftidrofurile ossalato su cilostazolo e pentossifillina, con un costo di 6070 sterline per anno di vita guadagnato. Anche per l'inositolo nicotinato gli autori hanno potuto disporre di scarsi dati di letteratura, ai fini delle analisi pre-pianificate. Viene auspicata la conduzione di un trial di confronto tra cilostazolo, naftidrofurile ossalato e placebo di durata superiore a 24 settimane, così come di ulteriori confronti con gli interventi di rivascularizzazione e i programmi supervisionati di esercizi.

Health Technol Assess 2011;15(40):1-21.

Norme per gli autori

Il Giornale di AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica editoriali, articoli originali, rassegne e casi clinici su argomenti di prevenzione, clinica, terapia e organizzazione sanitaria nel campo del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche. Apposite rubriche sono dedicate a clinica, terapia e complicanze del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche, ricerca epidemiologica, clinica, sanitaria, transazionale, educazione terapeutica, metodologia e formazione, la ricerca di AMD, raccomandazioni, standards e linee guida, documenti di consenso e raccomandazioni dei gruppi di studio intersocietari di AMD, attualità e commenti alla letteratura scientifica, organizzazione e modelli assistenziali, normativa e politica sanitaria, news dal web, vita associativa AMD, attività delle Sezioni Regionali.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altre riviste e non devono essere stati precedentemente pubblicati. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute ed in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini.

Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere fatta esplicita menzione all'autorizzazione dei Comitati Etici locali per gli studi di intervento.

Norme generali

Lavori originali: il testo dei Lavori originali, in lingua italiana, deve essere così composto.

Pagina iniziale: titolo del lavoro in italiano e in inglese in caratteri maiuscolo, cognome e iniziale del nome degli Autori, Enti di appartenenza di ciascun Autore, indirizzo per la corrispondenza (inclusi: e-mail, telefono e nome del referente), parole chiave in numero massimo di 5, in italiano e in inglese; **seconda pagina:** riassunto in italiano e in inglese di non più di 250 parole, contenente gli scopi del lavoro, indicazioni sulla casistica, gli endpoint principali o secondari, breve sintesi dei risultati e una frase per le conclusioni;

testo: il testo del lavoro non deve superare le 30.000 battute, tabelle incluse, deve prevedere una introduzione, scopo del lavoro, metodologia e descrizione della casistica, risultati, conclusioni, Figure (numerare in sequenza con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia; in formato tiff o jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di 100 mm), Tabelle (numerare con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia), eventuali ringraziamenti, e bibliografia (non deve superare le 30 voci).

Figure e tabelle vanno inserite su file a parte.

Esempi di corretta citazione bibliografica

Riviste o articoli: Fadini GP, Sartore S, Baesso I, Lenzi M, Agostini C, Tiengo A. et al. Endothelial progenitor cells and the metabolic paradox. *Diabetes Care* 29: 714-16, 2006.

Libri: Sackett DL, Richardson WF, Rosenberg EW, Hayes RB. *Evidence-based medicine. How to produce and teach EBM.* Churchill, Livingstone, New York 1997.

Capitoli di libri o atti di congressi: Goodman RF, Gilson JW. The initiation of insulin treatment in type two diabetes. In: Rodriguez A e Gonzales B eds. *Pathophysiology of diabetes mellitus.* Raven Press pp. 1826-62, New York 1999.

Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di conflitto di interesse e le eventuali fonti di finanziamento.

Rassegne: il testo non deve superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. Il titolo, il riassunto e le parole chiave (non oltre 5) vanno riportate in italiano ed in inglese. La bibliografia va contenuta in massimo 50 voci.

Casi clinici: vanno presentati secondo la seguente suddivisione: storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnostica differenziale, discussione, trattamento ed eventuale follow-up. Devono contenere fino a 10 voci bibliografiche e una flow-chart diagnostico-terapeutica riepilogativa sotto forma di diagramma di flusso. Il titolo va riportato anche in inglese.

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti: devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50. Titolo, riassunto e parole chiave vanno riportate in italiano e in inglese.

Invio dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei manoscritti in versione elettronica, Microsoft Word (non vanno utilizzati programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press) per e-mail, all'indirizzo: segreteria@idelsongnocchi.it.

Gli articoli devono essere accompagnati da una **dichiarazione** firmata da tutti gli Autori nella quale si attesti che il lavoro (citare il titolo) è inedito e non sottoposto contemporaneamente ad altra Rivista. Va indicato nella dichiarazione la presenza o assenza di **conflitto di interesse** e un indirizzo di posta elettronica dell'Autore referente per la corrispondenza. I lavori inviati verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione. Il file del lavoro deve essere corredato della foto (formato tessera su fondo chiaro, preferibilmente .jpg) e della e-mail dell'autore referente.

Bozze di stampa

Le bozze di stampa inviate all'Autore devono essere corrette entro 4 giorni. In caso contrario, la Redazione provvederà alla correzione delle bozze senza assumersi alcuna responsabilità nel caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata alla semplice revisione tipografica; le spese per eventuali modifiche del testo verranno addebitate all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita.

La redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista, senza intervenire sui contenuti.

Copie Autore: sono disponibili, su richiesta i file dei lavori in formato pdf.

Abbonamenti

Le richieste di abbonamento vanno indirizzate a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via Michele Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento annuale costa € 41,00 (estero \$ 80). I prezzi indicati sono comprensivi delle spese di spedizione. Si accettano solo rinnovi annuali da gennaio a dicembre. Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite: accredito sul cc postale n. 23190804; - assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17/7/1998.

Finito di stampare nel mese di aprile 2013.



Checklist per la revisione di un lavoro destinato al Giornale di AMD

1^a Pagina

	SI	NO
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave (MAX 5) in italiano e inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2^a Pagina (riassunto massimo 250 parole)

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc..)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Testo del lavoro (massimo 30.000 battute)

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e Metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e Metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione Standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bibliografia (massimo 30 citazioni)

Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>