



## **Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale**

**La gestione del paziente con diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale: L'effetto della NOTA 100 presso gli studi dei medici di medicina generale in Alto Adige**

**Tutor:**

**Dott. Pietro Murrali**

**Medico in formazione:**

**Maria Vittoria Bulferi**

**Triennio 2020 - 2023**

## SOMMARIO

ABSTRACT IN LINGUA ITALIANA.....	3
ABSTRACT AUF DEUTSCHE SPRACHE .....	5
1. INTRODUZIONE .....	7
1.1 Impatto del diabete mellito tipo 2: Analisi epidemiologica e costi sanitari.....	7
1.2 Il ruolo del medico di medicina generale e l'importanza dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) nella gestione del diabete .....	8
1.4 Approccio terapeutico del diabete mellito tipo 2 .....	12
1.4.1 Terapia non farmacologica.....	13
1.4.2 Terapia farmacologica .....	13
1.4.2.1 I nuovi farmaci antidiabetici:.....	14
1.5 Linee guida nazionali SID E AMD .....	17
1.6 La NOTA 100.....	18
2. CONTESTO E RAZIONALE .....	20
2.1 Introduzione e obiettivi.....	20
2.2 Materiali e metodi.....	20
2.3 Descrizione e commento dei dati raccolti.....	21
2.4 Conclusioni .....	25
3 ANALISI DEI DATI .....	26
3.1 OBIETTIVI.....	26
3.2 MATERIALI E METODI.....	26
3.3 RISULTATI E DISCUSSIONE.....	29
3.4 CONCLUSIONI .....	37
Bibliografia e sitografia .....	38

## **ABSTRACT IN LINGUA ITALIANA**

### SCENARIO

Il diabete mellito tipo 2 rappresenta una priorità globale per i sistemi sanitari, con una prevalenza in costante aumento. L'Organizzazione Mondiale della Sanità considera questa malattia un grave problema di salute pubblica, con un numero stimato di 55 milioni di adulti affetti in Europa. In Italia, secondo i dati ISTAT del 2020, la prevalenza è del 6%, coinvolgendo circa 6.000.000 di persone. Anche l'Alto Adige presenta una prevalenza del 4%, il che si traduce in circa 21.000 pazienti con diabete di tipo 2 nella regione. La complessità di questa patologia e la sua alta incidenza conferiscono un notevole impatto socioeconomico.

Il ruolo del Medico di Medicina Generale è fondamentale nella gestione del diabete, sia nell'identificazione precoce dei soggetti a rischio, sia nella diagnosi accurata e soprattutto nella gestione a lungo termine della terapia e nell'educazione del paziente diabetico. A tal proposito, il 21 gennaio 2022 è stata introdotta la Determina AIFA n°19, che ha reso disponibile ai medici di medicina generale uno strumento aggiuntivo per la gestione terapeutica del diabete mellito tipo 2: la Nota 100. Questa nota consente la prescrizione di inibitori del SGLT, agonisti recettoriali del GLP1, inibitori del DPP4 e le relative combinazioni, basandosi sulle migliori evidenze scientifiche e sulla sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale.

### OBBIETTIVO

L'obiettivo dello studio è valutare lo stato attuale della gestione del paziente diabetico da parte dei medici di medicina generale in Alto Adige, concentrandosi sull'effetto della Nota 100. Verranno esplorate le seguenti domande di ricerca: In che misura i medici di medicina generale hanno adottato la Nota 100 nella loro pratica clinica? Come è cambiata la prescrizione di farmaci per il diabete mellito tipo 2 dopo l'introduzione della Nota 100? Quali sono le percezioni e le esperienze dei medici di medicina generale riguardo all'utilizzo della Nota 100 e ai suoi impatti sulla gestione del paziente diabetico?

### METODI

In primo luogo, è fatta una mini raccolta dati presso due ambulatori di medicina generale per ottenere un campione di pazienti su cui esaminare l'attuale situazione dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e valutare il grado di coinvolgimento richiesto al medico di famiglia nella loro gestione e le necessità dell'impiego dei farmaci in nota 100. Successivamente è stato indagato l'avvento della nota 100 tramite un questionario online anonimo, composto da domande a risposta multipla.

### TIPO DI STUDIO

Osservazionale trasversale

## RISULTATI

Il 16% (63 su 389) dei medici altoatesini ha partecipato alla ricerca. Solo il 9,5% riferisce un alto grado di familiarità con i contenuti della nota 100. L'88,9% segue le indicazioni, il 90,5% prescrive i farmaci della nota 100. Il 46% nota una maggior autonomia nella gestione del paziente diabetico, ma il 54% non nota cambiamenti nella collaborazione con il servizio diabetologico. Il 39,7% valuta moderatamente efficace l'integrazione ospedale-territorio. La correlazione tra anni di esperienza e familiarità con la nota 100 non è stata significativa ( $p=0,662$ ). La distanza dall'ospedale non influisce sulla prescrizione dei farmaci in nota 100 ( $p=0,720$ ). I medici che prescrivono secondo la nota 100 mostrano un aumento dell'autonomia ( $p=0,027$ ) e una minore dipendenza dalle consulenze specialistiche ( $p=0,025$ ). La valutazione dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio non varia significativamente tra i due gruppi ( $p=0,121$ ).

## CONCLUSIONE

Sebbene la Nota 100 sia ampiamente conosciuta, l'analisi rivela la necessità di formazione dettagliata attraverso eventi formativi specifici. Tuttavia, i risultati mostrano una buona adesione alle direttive della Nota 100, con la maggioranza dei medici che integrano tutte e cinque le raccomandazioni nelle loro pratiche, dimostrando un impegno significativo nella gestione del diabete. La prescrizione di farmaci in nota 100 correla positivamente con un aumento dell'autonomia nella gestione dei pazienti diabetici, che suggerisce che la Nota 100 contribuisca a incrementare l'autonomia decisionale. Tale autonomia è inoltre associata a una riduzione delle consulenze specialistiche, evidenziando un impatto positivo sulla gestione globale. Quindi la Nota 100 emerge come elemento chiave nell'ottimizzazione della gestione autonoma e mirata dei pazienti con diabete di tipo 2 portando a miglioramenti nell'assistenza e nella riduzione delle consultazioni specialistiche.

## **ABSTRACT AUF DEUTSCHE SPRACHE**

### HINTERGRUND

Typ-2-Diabetes ist weltweit zu einem prioritären Anliegen für Gesundheitssysteme geworden, da seine Prävalenz stetig ansteigt. Die Weltgesundheitsorganisation betrachtet diese Krankheit als ernsthaftes öffentliches Gesundheitsproblem, mit einer geschätzten Anzahl von 55 Millionen betroffenen Erwachsenen in Europa. In Italien liegt die Prävalenz laut den Daten des ISTAT von 2020 bei 6%, was etwa 6.000.000 Menschen betrifft. Auch in Südtirol beträgt die Prävalenz 4%, was etwa 21.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Region bedeutet. Die Komplexität dieser Erkrankung und ihre hohe Inzidenz haben eine erhebliche sozioökonomische Auswirkung.

Die Rolle des Allgemeinmediziners ist entscheidend bei der Bewältigung von Diabetes, sei es bei der Früherkennung von Risikopersonen, der genauen Diagnosestellung oder vor allem bei der langfristigen Behandlung und Betreuung von Patienten mit Diabetes. Zu diesem Zweck wurde am 21. Januar 2022 der Beschluss AIFA Nr. 19 erlassen, der den Allgemeinmedizinern ein zusätzliches Instrument zur therapeutischen Behandlung von Typ-2-Diabetes zur Verfügung stellt: die Nota 100. Diese ermöglicht die Verschreibung von SGLT-Inhibitoren, GLP1-Rezeptoragonisten, DPP4-Inhibitoren und deren Kombinationen basierend auf den besten wissenschaftlichen Erkenntnissen und der Nachhaltigkeit für das nationale Gesundheitssystem.

### ZIEL

Das Ziel dieser Studie besteht darin, den aktuellen Stand des Diabetesmanagements durch Allgemeinmediziner in Südtirol zu bewerten und die Auswirkungen von Nota 100 zu untersuchen. Die folgenden Forschungsfragen werden untersucht: In welchem Maße haben Allgemeinmediziner Nota 100 in ihrer klinischen Praxis übernommen? Wie hat sich die Verschreibung von Medikamenten für Typ-2-Diabetes nach der Einführung von Nota 100 verändert? Welche Wahrnehmungen und Erfahrungen haben Allgemeinmediziner in Bezug auf die Verwendung von Nota 100 und deren Auswirkungen auf das Diabetesmanagement?

### METHODEN

Zunächst erfolgte eine Datenerhebung in zwei Allgemeinarztpraxen, um eine Stichprobe von Patienten zu erhalten, bei denen der aktuelle Zustand von Typ-2-Diabetes-Patienten untersucht wurde. Dabei wurde der erforderliche Grad der Beteiligung des Hausarztes an ihrem Management und der Bedarf an der Verwendung von Medikamenten gemäß Nota 100 bewertet. Anschließend wurde die Einführung von Nota 100 mithilfe eines anonymen Online-Fragebogens untersucht, der aus Multiple-Choice-Fragen bestand.

### ART DER STUDIE

Querschnittstudie

### ERGEBNISSE

Insgesamt beteiligten sich 16% (63 von 389) der Ärzte in Südtirol an der Studie. Nur 9,5% geben an, mit dem Inhalt von Nota 100 sehr vertraut zu sein. 88,9% folgen den

Anweisungen, 90,5% verschreiben die Medikamente von Nota 100. 46% bemerken eine höhere Autonomie bei der Betreuung von Diabetespatienten, während 54% keine Veränderungen in der Zusammenarbeit mit dem Diabetologiedienst feststellen. 39,7% bewerten die Integration von Krankenhaus und Territorium als mäßig effektiv. Der Zusammenhang zwischen Berufserfahrung und Vertrautheit mit Nota 100 war nicht signifikant ( $p=0,662$ ). Die Entfernung zum Krankenhaus beeinflusst nicht die Verschreibung der in Nota 100 aufgeführten Medikamente ( $p=0,720$ ). Ärzte, die gemäß Nota 100 verschreiben, zeigen eine gesteigerte Autonomie ( $p=0,027$ ) und eine geringere Abhängigkeit von Fachkonsultationen ( $p=0,025$ ). Die Bewertung der Effektivität der Integration von Krankenhaus und Territorium unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,121$ ).

#### SCHLUSSFOLGERUNG

Obwohl Nota 100 weithin anerkannt ist, zeigt die Analyse einen Bedarf an detaillierter Schulung durch spezifische Weiterbildungsveranstaltungen auf. Dennoch zeigen die Ergebnisse eine gute Einhaltung der Richtlinien von Nota 100, wobei die Mehrheit der Ärzte alle fünf Empfehlungen in ihre Praxis integriert und somit ein signifikantes Engagement in der Diabetesmanagement aufweist. Die Verschreibung von Medikamenten gemäß Nota 100 korreliert positiv mit einer Zunahme der Autonomie in der Betreuung von Diabetespatienten, was darauf hinweist, dass Nota 100 zur Steigerung der Entscheidungsfreiheit beiträgt. Diese Autonomie ist auch mit einer Verringerung der Fachkonsultationen verbunden, was eine positive Auswirkung auf das Gesamtmanagement unterstreicht. Daher erweist sich Nota 100 als Schlüsselement bei der Optimierung des eigenständigen und gezielten Managements von Typ-2-Diabetes-Patienten und trägt zu Verbesserungen in der Betreuung und Reduzierung von Fachkonsultationen bei.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Impatto del diabete mellito tipo 2: Analisi epidemiologica e costi sanitari

Il diabete mellito tipo 2 è un ingente problema di salute pubblica a livello globale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2021, si stima che oltre 463 milioni di persone nel mondo siano affette da diabete mellito tipo 2<sup>1</sup>. Questo numero è in continua crescita a causa di fattori quali il progressivo invecchiamento della popolazione, i cambiamenti nello stile di vita e l'incremento della prevalenza dell'obesità a livello mondiale.

Secondo la Federazione Internazionale del Diabete (IDF), la prevalenza del diabete nella regione europea è del 9,2%, il che implica che attualmente si stima che circa 61 milioni di persone siano affette da diabete<sup>2</sup>. In questo contesto, è importante sottolineare che il diabete di tipo 2 costituisce il 90% di tutte le diagnosi di diabete, con quasi 55 milioni di persone affette dal diabete mellito di tipo 2.

Per quanto riguarda la situazione a livello nazionale il rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) stima la prevalenza del diabete del 5,9% nel 2021, coinvolgendo circa 3,5 milioni di persone<sup>3</sup>.

La relazione sanitaria sul diabete dell'Osservatorio Salute della Provincia di Bolzano in Alto Adige fornisce infine una panoramica dettagliata dei dati epidemiologici e dell'impatto del diabete mellito nella provincia autonoma. Nel 2019, in Provincia di Bolzano, sono stati assistiti 1.363 pazienti diabetici di tipo I e 20.856 pazienti diabetici di tipo II, con una prevalenza rispettivamente dello 0,3% e del 4,0% sulla popolazione assistibile. Si osserva un aumento progressivo della prevalenza del diabete di tipo II con l'avanzare dell'età, raggiungendo l'11,7% tra i 65 e i 74 anni e il 16,3% dopo i 75 anni<sup>4</sup>. La tabella 1 mostra nel dettaglio la prevalenza e la distribuzione per età e per sesso dei pazienti diabetici in Alto Adige nel 2019: si osserva chiaramente una maggiore incidenza del diabete di tipo 2 rispetto al diabete di tipo 1, soprattutto negli anziani e una prevalenza maggiore nei pazienti di sesso maschile.

Classi di età	Diabetici di tipo 1			Prevalenze diabetici in popolazione	Diabetici di tipo 2			Prevalenze diabetici in popolazione
	Maschi	Femmine	Totale		Maschi	Femmine	Totale	
0-4	5	3	8	0,0%	-	-	-	-
5-14	45	61	106	0,2%	-	-	-	-
15-44	304	247	551	0,3%	309	382	692	0,4%
45-64	309	218	526	0,3%	3.201	1.817	5.018	3,2%
65-74	61	43	104	0,2%	3.450	2.340	5.789	11,7%
75+	30	37	67	0,1%	4.393	4.964	9.357	16,3%
<b>Totale</b>	<b>755</b>	<b>608</b>	<b>1.363</b>	<b>0,3%</b>	<b>11.353</b>	<b>9.503</b>	<b>20.856</b>	<b>4,0%</b>

**Tabella 1. Fonte: OEP - Mappatura delle patologie croniche**

L'impatto socio-economico del diabete mellito tipo 2 sulla salute pubblica rappresenta una sfida significativa per il sistema sanitario e la società nel suo complesso in quanto questa malattia cronica ha conseguenze rilevanti sia dal punto di vista individuale che collettivo.

A livello individuale, la presenza di multimorbilità associata al diabete contribuisce a peggiorare la qualità della vita complessiva e compromette l'autonomia personale, soprattutto tra gli

<sup>1</sup> «Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). "Diabetes".»

<sup>2</sup> «IDF Diabetes Atlas».

<sup>3</sup> «Istituto Superiore di Sanità (ISS). "Epidemiologia del diabete in Italia"».

<sup>4</sup> «Osservatorio Salute Provincia di Bolzano».

anziani. Gli anziani con diabete e altre patologie croniche riportano giudizi mediamente meno favorevoli sulla soddisfazione della vita rispetto alla popolazione non affetta

Dal punto di vista sociale, il diabete mellito tipo 2 impone un carico significativo sul sistema sanitario e sulla società nel suo complesso. La gestione del diabete richiede un'assistenza sanitaria regolare, l'accesso a farmaci specifici e talvolta interventi ospedalieri. In Italia, nel 2010, i costi diretti del diabete di tipo 2 sono stati stimati a circa 7,9 miliardi di euro; i costi indiretti, come l'assenza o il ritiro anticipato dal lavoro e i benefici sociali, in Italia sono invece stati stimati a circa 12,6 miliardi di euro all'anno<sup>5</sup>.

Secondo il Report 2019 dell'Osservatorio ARNO-CINECA, la maggior parte della popolazione diabetica in Italia riceve costantemente prescrizioni farmacologiche dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il numero di confezioni prescritte è circa il doppio rispetto alla popolazione non diabetica corretta per età. Inoltre, circa l'83% dei diabetici riceve almeno una prestazione specialistica rimborsata dal SSN, con un numero di prestazioni prescritte maggiori rispetto al paziente non diabetico (+53%).

Nella popolazione diabetica, circa 1 paziente su 6 viene ricoverato almeno una volta all'anno. Il tasso di ricovero ordinario nei diabetici è più del doppio rispetto a quello dei non diabetici, con un numero medio di ricoveri del 15% superiore. La spesa complessiva pro-capite per il monitoraggio e la cura del diabete in Italia è di circa 2.800 euro, più del doppio rispetto a una persona non diabetica<sup>6</sup>.

In sintesi, in Italia il diabete di tipo 2 rappresenta una rilevante spesa sanitaria annuale di circa 9 miliardi di euro. I costi diretti e indiretti, insieme alle comorbidità e all'assistenza specialistica, contribuiscono al carico socio-economico associato a questa condizione. Pertanto, è fondamentale adottare politiche sanitarie mirate, programmi di prevenzione e gestione del diabete per ridurre l'impatto socio-economico e migliorare la qualità della vita delle persone affette da tale patologia.

### **1.2 Il ruolo del medico di medicina generale e l'importanza dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) nella gestione del diabete**

Il paziente diabetico rappresenta una sfida gestionale e organizzativa per il sistema sanitario nazionale. L'appropriatezza delle cure al fine del raggiungimento dei target di trattamento e di un controllo metabolico adeguato è fondamentale per ridurre l'incidenza delle complicanze. A tal fine, il Ministero della Salute ha promosso il Piano sulla malattia diabetica nel dicembre 2012, preparato dalla Commissione Nazionale Diabete, al fine di garantire un approccio coerente in tutto il paese. Il piano promuove il coinvolgimento di un team diabetologico multidisciplinare, composto da medici di medicina generale, specialisti, infermieri, dietisti e altri professionisti, oltre alle associazioni dei pazienti, per garantire un'assistenza integrata, continua ed efficiente. Questo piano è stato adottato da tutte le regioni italiane tramite l'adozione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA).

In tale contesto, il medico di medicina generale è uno dei protagonisti più importanti. In quanto medico di famiglia, il MMG ha un rapporto di lunga durata con i pazienti e conosce bene il loro contesto socio-sanitario, le loro abitudini di vita e la loro storia medica. Questa conoscenza approfondita permette al MMG non solo di fornire assistenza clinica, ma di stabilire un rapporto di fiducia con il paziente, fondamentale per la costruzione di un percorso assistenziale basato su un "patto di cura" che implica la responsabilizzazione e l'autonomia del paziente.

I compiti del medico di medicina generale nel campo della gestione del diabete tra i propri assistiti sono molteplici. In primo luogo, deve identificare la popolazione a rischio aumentato di malattia diabetica tra i suoi pazienti; successivamente, è responsabile della diagnosi precoce

---

<sup>5</sup> «La pandemia del Diabete Tipo 2 e il suo impatto in Italia e nelle Regioni».

<sup>6</sup> «5025-rapporto-arno-diabete-2019.pdf».

della malattia e dell'identificazione delle donne con diabete gestazionale. Il medico di famiglia collabora con le Strutture Diabetologiche (SD) per l'assistenza alle persone con diabete mellito, occupandosi in maniera coordinata della presa in carico dei pazienti e condividendo un Piano di Cura personalizzato, monitorando eventuali difficoltà di gestione del paziente e dei familiari. Sempre compito del MMG è poi valutare periodicamente i propri pazienti secondo il Piano di Cura adottato, al fine di garantire un buon controllo metabolico e una diagnosi precoce delle complicanze. Il MMG svolge interventi di educazione sanitaria e counseling per le persone con diabete, focalizzandosi sull'adozione di stili di vita corretti e sull'autogestione della malattia. Un altro compito importante del MMG è quello di favorire la raccolta omogenea dei dati clinici delle persone con diabete, interagendo con le Strutture per l'assistenza alle persone con diabete mellito di riferimento. Questo avviene attraverso l'uso di cartelle cliniche elettroniche per garantire una gestione efficiente delle informazioni.

Infine, il MMG è coinvolto nella reingegnerizzazione dell'organizzazione dello studio, che comprende l'ottimizzazione degli accessi, l'acquisizione delle attrezzature necessarie e l'adeguata presenza di personale per garantire un'assistenza di qualità ai pazienti con diabete. L'integrazione ospedale-territorio rappresenta un elemento cruciale per garantire una gestione efficace del diabete, attraverso una comunicazione fluida, l'adozione di PDTA, l'informatizzazione dei dati e una formazione integrata tra il team specialistico e i medici di medicina generale.

Per quanto riguarda il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale), esso rappresenta un metodo di lavoro sistemico e integrato per migliorare la qualità dell'assistenza, basato sull'appropriatezza nell'uso delle risorse. Si traduce in profili di cura personalizzati, adattati alle esigenze e alla complessità assistenziale dei pazienti, tramite la diversificazione delle funzioni tra diversi attori (ospedale, specialistica ambulatoriale, assistenza primaria). L'elemento centrale del documento è la presa in carico del paziente, sottolineando la necessità di una collaborazione tra diversi attori sanitari e di un'organizzazione sistemica per garantire una gestione integrata e di qualità.

Dopo aver compreso l'importanza dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) nella gestione del diabete, è fondamentale esaminarne gli aspetti pratici. Pertanto, si andrà ad analizzare il PDTA specifico adottato nella provincia autonoma di Bolzano.

#### Analisi del PDTA diabete mellito di tipo 2 provincia autonoma di Bolzano

Il PDTA diabete mellito di tipo 2 è stato redatto da un gruppo di lavoro eterogeneo costituito dal personale sanitario che opera sul territorio, quindi medici di medicina generale, infermieri e assistenti sociali; dal personale sanitario che opera nell'ambito degli ospedali della provincia autonoma con particolare coinvolgimento del Servizio Diabetologico di Bolzano, Merano e Bressanone, nonché da tutte quelle figure che risultano fondamentali per un'efficace integrazione tra ospedale e territorio.

Il PDTA della provincia autonoma di Bolzano individua quattro possibili percorsi assistenziali basati su due criteri: l'età del paziente e il livello di emoglobina glicata.

- Percorso P1
  - o Età < 75aa
  - o Livello di HbA1c qualsiasi
- Percorso P2
  - o Età ≥ 75aa
  - o HbA1c < 7,5%

- Percorso P3
  - o Età  $\geq 75$ aa
  - o HbA1c  $\geq 7,5$  %
- Percorso P4
  - ➔ Paziente di età qualsiasi in terapia insulinica prevalente

#### Percorso P1

Questo percorso è destinato ai pazienti con meno di 75 anni e qualsiasi livello di HbA1c. In questo caso, il paziente viene seguito sia dal medico di medicina generale che dal servizio diabetologico. Il medico di famiglia si occupa di effettuare follow-up periodici ogni quattro mesi, per monitorare l'adesione alle raccomandazioni riguardanti lo stile di vita, verificare l'aderenza alla terapia e esaminare eventuale comparsa di fattori di rischio che potrebbero aggravare il quadro clinico o facilitare la progressione della malattia. Ad ogni visita è opportuno misurare la pressione arteriosa; una volta all'anno è previsto il controllo del BMI e della circonferenza vita. Compito del medico curante è inoltre prescrivere regolari controlli della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata (2/3 volte all'anno), così come effettuare annualmente una regolare routine per valutare in particolare emocromo e profilo lipidico.

Gli esami più specifici, come l'ECG, l'esame del Fundus Oculi, lo screening per neuropatia e l'ecodoppler degli arti inferiori, possono essere eseguiti sia dal medico curante che dal servizio diabetologico durante le visite di controllo annuali.

#### Percorso P2

Il percorso P2, che riguarda i pazienti con più di 75 anni e un compenso metabolico adeguato con valori di HbA1c  $< 7,5\%$ , individua il medico di medicina generale come unica figura gestionale nel percorso terapeutico assistenziale. La cadenza consigliata della visita presso il proprio studio è semestrale. In tale occasione andrà verificata l'aderenza alla terapia e alle raccomandazioni inerenti all'alimentazione e all'attività fisica; verrà eseguita una valutazione globale della salute del paziente con verifica dei valori di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata. Annualmente sarà inoltre compito del medico di famiglia verificare il profilo lipidico del paziente, controllare BMI e circonferenza vita ed effettuare con l'aiuto o meno di una figura infermieristica la situazione a livello dei piedi e degli arti inferiori, tramite lo screening con Indice di Winsor e lo screening per neuropatia.

Inoltre, nel percorso P2, è il medico di medicina generale che deve indirizzare il paziente a eseguire annualmente ECG ed esame del fundus oculi.

In questo percorso l'invio al servizio diabetologico viene preso in considerazione solo se pervengono complicanze valutate dallo stesso medico curante. Tali complicanze possono essere rappresentate da un inadeguato compenso metabolico, nonostante ripetuti tentativi di aggiustamento della terapia o quadri acuti di complicanze legate alla progressione della patologia (neuropatia dolorosa, claudicatio).

#### Percorso P3

Il percorso P3 riguarda i pazienti over 75 con un livello di emoglobina glicata pari o superiore a 7,5%. Questo percorso è sostanzialmente sovrapponibile al percorso base, ovvero con una gestione sinergica da parte del servizio diabetologico e del medico di medicina generale, che si coordinano per garantire un corretto follow up del paziente. Unica differenza che viene individuata tra i due percorsi sono i controlli di glicemia a digiuno e emoglobina glicata, che nel percorso P3 risultano essere più stringenti, con cadenza quadrimestrale.

#### Percorso P4

Il percorso P4 riguarda tutti i pazienti in cui si ha un fallimento secondario con necessità di terapia insulinica prevalente. In questo caso i pazienti sono presi in carico esclusivamente dal servizio diabetologico.

Secondo il PDTA quindi il medico di medicina generale si occupa della presa in carico del paziente con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 nei percorsi P1, P2 e P3; nei percorsi P1 e P3 è presente la costante supervisione del servizio diabetologico, mentre nel P2 è il medico di medicina generale la figura che si occupa di decidere la terapia farmacologica più adatta e di eventualmente modificarla se non sono raggiunti i target terapeutici desiderati.

Il PDTA per il diabete mellito di tipo 2 nella provincia autonoma di Bolzano evidenzia un approccio mirato e strutturato per la presa in carico dei pazienti con questa patologia, ancora una volta riconoscendo l'importanza dell'integrazione tra ospedale e territorio e promuovendo una collaborazione efficace tra strutture primarie e specialistiche. Purtroppo, a causa della pandemia di COVID-19 non è stato possibile applicarlo come auspicato. La crisi sanitaria ha comportato sfide significative nell'organizzazione dei servizi sanitari ed è importante riconoscere come la pandemia abbia rivoluzionato le linee guida e i protocolli sanitari; pertanto, è previsto che tale documento venga rivisto e aggiornato a breve.

All'interno del PDTA troviamo anche le raccomandazioni per lo screening nelle persone a rischio di diabete mellito

Secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018 lo screening può essere effettuato nella popolazione generale, ma è raccomandato concentrarsi sulle persone ad alto rischio, selezionate durante gli accessi all'ambulatorio di medicina generale.

I programmi di screening possono basarsi sulla misurazione della glicemia a digiuno, dell'emoglobina glicata o del test di tolleranza al glucosio. Se il risultato dello screening è normale, si consiglia di ripetere il test ogni 3 anni, con valutazioni più frequenti per coloro che presentano anomalie nella glicemia o in base al rischio complessivo. Inoltre, è opportuno considerare lo screening del diabete di tipo 2 nei bambini e negli adolescenti sovrappeso che presentano due o più fattori di rischio (familiarità di primo o secondo grado per il diabete tipo 2, appartenenza a un gruppo etnico ad alto rischio, segni di insulino-resistenza o condizioni associate ad essa, storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gravidanza).

I soggetti considerati ad alto rischio sono gli adulti con un indice di massa corporea (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> per gli asiatico-americani) e almeno una delle seguenti condizioni: una vita sedentaria e la mancanza di attività fisica regolare; familiarità di primo grado per il diabete tipo 2; appartenenza a un gruppo etnico ad alto rischio (asiatico-americani, gli afroamericani, gli ispanici e i nativi americani); presenza di ipertensione (pressione arteriosa sistolica  $\geq 140$  mmHg o pressione arteriosa diastolica  $\geq 90$  mmHg) o assunzione di farmaci antipertensivi, bassi livelli di colesterolo HDL ( $< 35$  mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi ( $> 250$  mg/dl); steatosi epatica non alcolica (NAFLD); parto di un neonato di peso elevato ( $> 4$ kg) o storia di diabete gestazionale; sindrome dell'ovaio policistico e altre condizioni di insulino-resistenza; evidenza clinica di malattie cardiovascolari; valori elevati di emoglobina glicata (HbA1c  $> 5,7\%$ ) o intolleranza al glucosio o glicemia alterata a digiuno in uno screening precedente; radioterapia a livello addominale per tumore in età evolutiva.

Se il risultato dello screening è normale, è consigliato ripetere il test almeno ogni 3 anni, personalizzando eventualmente la frequenza rispetto ai risultati iniziali e al rischio complessivo. Inoltre, si raccomanda di iniziare lo screening del diabete di tipo 2 nei ragazzi/e di età superiore ai 10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica in età più giovane, se sono sovrappeso e presentano almeno due dei seguenti fattori di rischio: familiarità di primo o secondo grado per il diabete tipo 2, appartenenza a un gruppo etnico ad alto rischio, segni di insulino-resistenza o condizioni associate ad essa (acanthosis nigricans, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale) o storia materna di diabete

o diabete gestazionale durante la gravidanza. In questo caso, lo screening dovrebbe essere ripetuto ogni 2 anni."

Nella popolazione che non presenta alto rischio di sviluppare la patologia diabetica lo screening dovrebbe essere iniziato a partire dai 45 anni.

L'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige promuove la consapevolezza e l'importanza della diagnosi precoce della malattia diabetica grazie a un programma di screening che riguarda la popolazione residente in provincia di Bolzano con età compresa tra i 35 e i 74 anni. Durante un periodo di 3 anni, queste persone verranno invitate per posta a compilare un questionario di valutazione del rischio per lo sviluppo del diabete. Qualora il profilo di rischio risultasse elevato, il cittadino verrà invitato a effettuare una misurazione di emoglobina glicata gratuitamente presso un laboratorio accreditato dell'Alto Adige e se tale valore dovesse risultare elevato, la persona interessata verrà nuovamente contattata per ulteriori approfondimenti.

#### **1.4 Approccio terapeutico del diabete mellito tipo 2**

Il controllo della glicemia rappresenta un aspetto di fondamentale importanza nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, poiché ha il potenziale di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze a lungo termine. L'emoglobina glicata (HbA1c) è il parametro utilizzato nella valutazione del controllo glicemico a lungo termine nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Esso fornisce una misura della percentuale di emoglobina che è stata esposta a livelli elevati di glucosio nel sangue nel corso dei 3 mesi precedenti alla sua misurazione. Questo rende possibile rilevare fluttuazioni della glicemia consentendo al medico di adeguare il trattamento terapeutico in modo mirato. Numerosi studi clinici, tra cui il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), hanno dimostrato che una riduzione dell'HbA1c al di sotto del 7% è associata a un significativo calo del rischio di complicanze a lungo termine; per tale motivo la maggior parte delle LG sono concordi a orientarsi su questo come valore target. In particolari situazioni, come terapie o condizioni che aumentino il rischio di incorrere in ipoglicemie tale target può ragionevolmente essere alzato all'8%.

Raggiungere e mantenere un A1c inferiore al 7% richiede un approccio terapeutico globale, include modifiche dello stile di vita, in primis una dieta bilanciata e esercizio fisico regolare, e l'uso di farmaci ipoglicemizzanti.

Le complicanze a lungo termine del diabete mellito tipo 2 rappresentano una serie di gravi patologie che possono colpire diversi sistemi dell'organismo, compromettendo la qualità di vita del paziente e aumentando il rischio di mortalità. Tra queste complicanze, le malattie cardiovascolari e l'ictus sono particolarmente rilevanti e sono considerate la causa principale di morte nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

Per prevenire tali complicanze macroangiopatiche occorre controllare regolarmente, oltre alla glicemia, anche la pressione arteriosa e l'assetto lipidico; inoltre promuovere la cessazione del fumo in caso di paziente fumatore.

Per prevenire le complicanze microangiopatiche, che includono la retinopatia diabetica, la neuropatia diabetica e la nefropatia diabetica, oltre al controllo metabolico rigoroso è altrettanto importante effettuare un monitoraggio regolare della funzione renale e oculare per individuare precocemente eventuali segni di nefropatia e retinopatia. L'educazione terapeutica del paziente svolge un ruolo fondamentale nel promuovere il riconoscimento dei segni e dei sintomi di queste complicanze e nell'incentivare l'aderenza al piano di trattamento.

Coinvolgere attivamente il paziente nel processo decisionale riguardante il suo trattamento è di fondamentale importanza. L'approccio "centrato sul paziente" tiene conto delle preferenze individuali, delle caratteristiche cliniche e del contesto socio-culturale del paziente. Un'educazione terapeutica adeguata e un rapporto medico-paziente solido e continuativo

permettono di costruire una relazione fiduciaria, in cui il paziente si sente ascoltato, compreso e supportato nel suo percorso di gestione del diabete.

#### 1.4.1 Terapia non farmacologica

Le modifiche dello stile di vita rivestono un ruolo fondamentale nella gestione del diabete mellito tipo 2 e sono una componente essenziale della terapia non farmacologica: seguire una dieta equilibrata, praticare attività fisica regolare, gestire lo stress e l'ansia e partecipare attivamente alla propria gestione del diabete sono punti cardine per ottenere risultati clinici ottimali e migliorare la qualità della vita del paziente.

I pazienti con diabete mellito tipo 2 dovrebbero essere incoraggiati a seguire una dieta ricca di frutta, verdura, cereali integrali e proteine magre, e limitare il consumo di cibi ad alto contenuto di zuccheri aggiunti e grassi saturi. Il controllo delle porzioni è altrettanto importante per evitare picchi glicemici post-prandiali e aiutare a mantenere la glicemia stabile durante l'arco della giornata.<sup>7</sup>

L'esercizio fisico regolare (almeno 150 min/settimana di attività fisica moderata/intensa) aiuta a migliorare l'assorbimento del glucosio da parte delle cellule, contribuendo a ridurre i livelli di zucchero nel sangue. Inoltre, l'attività fisica può aiutare a controllare il peso corporeo, riducendo il rischio di malattie cardiovascolari.

L'educazione terapeutica del paziente è un elemento chiave nella gestione del diabete mellito tipo 2. Fornire informazioni e competenze ai pazienti li rende parte attiva nel processo decisionale riguardante il loro trattamento e promuove una maggiore consapevolezza riguardo al controllo della malattia e promuovendo gli obiettivi di autogestione. Questi ultimi includono il monitoraggio regolare della glicemia, l'assunzione corretta dei farmaci, l'adeguato adattamento dello stile di vita e la comprensione dei segni di avvertimento delle complicanze.

#### 1.4.2 Terapia farmacologica

Fino a una decina di anni fa la terapia del diabete mellito di tipo 2 era basata principalmente su due classi di antidiabetici orali: gli insulinosensibilizzanti e i secretagoghi.

Nella classe degli insulinosensibilizzanti troviamo la Metformina (appartenente alla classe delle biguanidi) e il Pioglitazone (appartenente alla classe dei glitazoni).

La metformina esplica la sua azione a vari livelli: riduce l'assorbimento di glucosio a livello intestinale, inibisce la gluconeogenesi a livello epatico, favorisce la captazione di glucosio a livello del tessuto muscolare e ha un effetto nel ridurre la sensazione di appetito determinando anche una riduzione del peso corporeo. La metformina non può essere utilizzata nei pazienti con GFR < 30 ml/Min e va utilizzata con cautela nei pazienti con 30 < GFR < 59 ml/Min per il rischio di acidosi lattica. Può inoltre essere mal tollerata a causa di effetti collaterali a carico dell'apparato gastro-intestinale.

Il pioglitazone agisce attivando il recettore nucleare PPAR-gamma, che aumenta la sensibilità all'insulina nei tessuti periferici. Si tratta di un farmaco che ha alcuni effetti collaterali controproducenti come ritenzione idrica e aumento di peso e pertanto controindicato nei pazienti con scompenso cardiaco.

Nella classe dei secretagoghi troviamo principalmente le sulfoniluree tra cui la Glicazide. Questo farmaco una volta ampiamente utilizzato gioca nelle moderne terapie antidiabetiche un ruolo marginale a causa del rischio di ipoglicemie. Si tratta infatti di un farmaco che stimola l'increzione di insulina in maniera glucosio-indipendente.<sup>8</sup>

Nello studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) si è dimostrato che la metformina è associata a una riduzione significativa del rischio di complicanze macro- e

---

<sup>7</sup> Evert et al., «Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes».

<sup>8</sup> G. Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*.

microvascolari, oltre ad essere efficace nel ridurre il tasso di mortalità correlato al diabete. Inoltre, dal confronto con gli altri farmaci è risultata essere la terapia con maggiore efficacia, motivo per cui la metformina è tutt'oggi il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete mellito tipo 2.

Tornando a una decina di anni fa, se il target di HbA1c non veniva raggiunto, si aggiungevano le sulfaniluree, e se la terapia orale ancora non era sufficiente a raggiungere il target desiderato si inseriva la terapia insulinica. Secondo lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) però questa associazione aumentava la mortalità per cause cardiovascolari, verosimilmente a causa dell'aumento ponderale e dell'incidenza di ipoglicemie.

Fortunatamente da circa una dozzina di anni a questa parte sono state messe a disposizione tre nuove classi di farmaci che hanno radicalmente cambiato la strategia terapeutica per il DM2: gli inibitori dell'enzima DPP-4 (gliptine), gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori del trasportatore renale del glucosio SGLT2 (glifozine).

La prima gliptina è stata approvata nel 2006 e a partire dal 2009, l'American Diabetes Association (ADA) e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno cominciato a includere le gliptine nelle linee guida per il trattamento del diabete mellito tipo 2 come opzione terapeutica aggiuntiva, specialmente in combinazione con metformina o altri farmaci antidiabetici.

Per quanto riguarda gli agonisti del GLP-1, le prime linee guida che li hanno inclusi sono datate intorno al 2010-2011, dopo che le prime due molecole di questa classe erano state approvate nel 2010, raccomandandole come opzione terapeutica aggiuntiva specialmente nei pazienti con difficoltà di controllo glicemico o sovrappeso.

La prima glifozina ad essere approvata per l'uso clinico è stata la dapagliflozina, dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti nel 2011, e dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel 2012, essendo poi introdotta nelle linee guida dal 2015-2016.

Quando queste modalità di trattamento non sono sufficienti per raggiungere il controllo glicemico ottimale, l'insulina rappresenta un'opzione terapeutica importante. L'inserimento della terapia con insulina può rappresentare anche solo una fase di transizione per il paziente, che richiede un adeguato supporto e coinvolgimento da parte dell'equipe diabetologica e del medico curante.

L'approccio nell'inserire l'insulina può variare a seconda delle esigenze del paziente: è possibile inserire l'uso di insulina a breve durata d'azione (insulina prandiale) prima dei pasti principali per controllare i picchi glicemici post-prandiali o l'uso dell'insulina basale, per coprire le necessità insuliniche di base e mantenere stabile il livello di glucosio durante il digiuno o l'uso di entrambe.

#### 1.4.2.1 I nuovi farmaci antidiabetici:

##### **Gliptine**

Le gliptine sono una classe di farmaci antidiabetici che agiscono inibendo l'enzima DPP-4, responsabile della degradazione dell'incrina GLP-1 (glucagon-like peptide 1) e GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Questi ormoni svolgono un ruolo fondamentale nel regolare la glicemia in quanto aumentano la secrezione di insulina, inibendo quella del glucagone in maniera glucosio-dipendente.

L'entità della riduzione dell'emoglobina glicata è di circa lo 0,5-0,6%; presentano un bassissimo rischio di ipoglicemie e sono generalmente ben tollerati e molto maneggevoli, in quanto hanno un minimo livello di interazione tra farmaci. Rispetto alle altre classi possono essere impiegati nel paziente con insufficienza renale, con aggiustamento della dose o meno a seconda del principio attivo specifico, alcuni dei quali utilizzabili anche nel paziente dializzato.

Le gliptine, con l'eccezione del Saxagliptin, si sono dimostrate sicure dal punto di vista cardiovascolare senza però mostrare un beneficio sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari e sulla protezione dalla progressione della malattia renale.

Nello studio TECOS "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin" si è valutata la sicurezza cardiovascolare del sitagliptin (Januvia), nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare preesistente. Si è trattato di un trial clinico randomizzato controllato con placebo per valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. I risultati hanno dimostrato la sicurezza dell'uso del sitagliptin in questa tipologia di paziente.<sup>9</sup> Nei trial Examine, Carmelina e Vividd è stato eseguito lo stesso tipo di studio per le molecole alogliptin, linagliptin e vildagliptin con la conferma del profilo di sicurezza CV anche per queste molecole. Per quanto riguarda il Saxagliptin, invece, lo studio SAVOR-TIMI 53 ha evidenziato che la molecola non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari ischemici (come morte cardiovascolare e infarto miocardico) rispetto al placebo ma si è osservato un lieve aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti con saxagliptin rispetto al gruppo trattato con il placebo.<sup>10</sup>

Si tratta di farmaci somministrati per via orale, disponibili anche in associazione con metformina e pioglitazone; possono essere associati alla terapia insulinica.

### **Agonisti recettore GLP-1**

Gli agonisti del GLP-1 sono una classe di farmaci antidiabetici che imitano l'azione dell'ormone GLP-1 (glucagon-like peptide 1), aumentando quindi la secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente e riducendo il rilascio di glucagone, con conseguente ritardo dello svuotamento gastrico e riduzione dell'appetito.

Rispetto alle altre due classi di nuovi farmaci antidiabetici hanno una maggiore efficacia nel ridurre l'emoglobina glicata (0,5-1,5%). Analogamente alle gliptine si tratta di farmaci con basso rischio di ipoglicemie, ma con una maggiore incidenza di effetti collaterali soprattutto a livello del tratto gastrointestinale come nausea, vomito e diarrea soprattutto nelle prime settimane di trattamento. Grazie alla loro capacità di promuovere la perdita di peso sono frequentemente utilizzati nei pazienti con diabete mellito in sovrappeso. Nel paziente con insufficienza renale possono essere utilizzate con sicurezza tutte le molecole della classe (alcune con aggiustamento della dose) fino a una VGF > 30ml/min. Per quanto riguarda le interazioni con altre terapie, bisogna prestare attenzione, in quanto il ritardato svuotamento gastrico potrebbe rallentare anche la velocità di assorbimento dei medicinali assunti per via orale.

Questi farmaci hanno dimostrato un beneficio cardiovascolare nel paziente con malattia CV avanzata e un effetto protettivo sulla progressione della malattia renale nel paziente con malattia renale cronica.

Le prove di evidenza sul beneficio CV sono più solide per le seguenti molecole: liraglutide, semaglutide e dulaglutide.<sup>111213</sup>

Le molecole disponibili sono divise in due gruppi in base all'emivita plasmatica; tra quelle a breve durata d'azione troviamo l'exenatide e lixisenatide, che sono utilizzate preferibilmente nel paziente con iperglicemia postprandiale; quelli a lunga durata di azione, che comprendono le restanti molecole della classe, sono più adatti nel paziente con iperglicemia a digiuno.

Le formulazioni disponibili sono, a seconda della molecola, orali o penne preimpilate per iniezione sottocutanea. Disponibili anche le associazioni con insulina.

---

<sup>9</sup> Green et al., «Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes».

<sup>10</sup> Spinar e Smahelová, «[SAVORTIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus]».

<sup>11</sup> Gerstein et al., «Dulaglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes».

<sup>12</sup> Marso et al., «Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes».

<sup>13</sup> Marso et al., «Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes».

## Glifozine

Le glifozine sono molecole che si legano all'SGLT2 (il trasportatore responsabile del riassorbimento della maggior parte del glucosio filtrato a livello renale) inibendolo e ottenendo così una diminuzione del riassorbimento del glucosio filtrato e un abbassamento della soglia renale per il glucosio (RTG), aumentando in ultima analisi l'escrezione urinaria del glucosio. Questo effetto sulla glicemia è indipendente dall'insulina.

La glicosuria e l'effetto natriuretico e diuretico riducono inoltre la pressione sistolica e diastolica con effetto benefico a livello cardio-renale. Di contro l'aumentata presenza di glucosio nelle urine favorisce lo sviluppo di IVU, che risultano essere l'effetto collaterale più frequente.

L'entità della riduzione dell'emoglobina glicata è di circa lo 0,4-0,8%. Anche questa classe di farmaci ha un basso rischio di ipoglicemie e l'effetto della glicosuria determina una riduzione giornaliera di circa 250-450 kcal, portando a una perdita di peso di 2-3 kg durante le prime 12 settimane di terapia, con una riduzione di circa 3 kg mantenuta nel lungo termine.

Tra gli effetti collaterali, oltre all'aumentata incidenza di IVU, sono da segnalare sintomi quali nausea, vomito e stipsi. Inoltre, sono stati riportati due potenziali effetti collaterali gravi, anche se rari: la chetoacidosi diabetica e la gangrena di Fournier, che è una grave infezione dei tessuti molli a livello dell'area genitale e perianale.

Rispetto alle altre due classi di farmaci sono meno maneggevoli e in particolare bisogna prestare attenzione al potenziale sinergismo con i diuretici tiazidici e dell'ansa, possibile causa di disidratazione e ipotensione. Per quanto riguarda i pazienti con insufficienza renale, sono generalmente somministrabili fino a valori di GFR > 30ml/min. Le glifozine hanno dimostrato un alto profilo di sicurezza cardiovascolare con riduzione significativa di eventi cardiovascolari maggiori e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Inoltre, hanno dimostrato un effetto protettivo nella nefropatia prevenendo la progressione dell'albuminuria e ritardando la riduzione del filtrato glomerulare.<sup>14</sup>

Nello studio DECLARE-TIMI si è evidenziato come il trattamento con dapagliflozin, sebbene non determinasse una minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) rispetto al placebo, portava a un tasso inferiore di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.<sup>15</sup> Tali conclusioni risultavano poi ugualmente valide, nel paziente non affetto da diabete di tipo 2 nello studio DAPA.<sup>16</sup> Inoltre, nello studio DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) si è valutata l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin nella prevenzione della progressione della malattia renale cronica (CKD), dimostrando una riduzione della progressione della patologia renale cronica tale da dover interrompere precocemente lo studio, sia nel paziente diabetico che non diabetico.<sup>17</sup>

Dapagliflozin ha perciò attualmente 3 indicazioni nella scheda tecnica rilasciata dall'AIFA: diabete mellito di tipo II, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica.

Per quanto riguarda le altre molecole della classe Empagliflozin e Canagliflozin, lo studio EMPAREG OUTCOME e lo studio CANVAS hanno dimostrato rispettivamente che empagliflozin e canagliflozin, in aggiunta alla terapia standard, riducono significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (CV) nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre, per quanto riguarda empagliflozin il rischio è ridotto indipendentemente dalla presenza o assenza di diabete, così come la mortalità cardiovascolare e il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.<sup>18,19</sup>

<sup>14</sup> «SIMG "Guida pratica all'uso dei farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella nota 100 AIFA".pdf».

<sup>15</sup> Wiviott et al., «Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes».

<sup>16</sup> McMurray et al., «The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) Trial».

<sup>17</sup> «Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease | NEJM».

<sup>18</sup> Neal et al., «Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes».

<sup>19</sup> Zinman et al., «Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes».

Empaglifozin ha quindi doppia indicazione in scheda tecnica: diabete mellito di tipo 2 e insufficienza cardiaca, mentre canaglifozin è rilasciato solo per il DM tipo 2.

### **1.5 Linee guida nazionali SID E AMD**

Le linee guida nazionali della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) forniscono una guida preziosa per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in base al profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti. Le linee guida classificano i pazienti in tre categorie in base alla presenza o assenza di pregressi eventi cardiovascolari (CV) e scompenso cardiaco:

Categoria 1: Pazienti senza pregressi eventi CV

- Prima scelta: Metformina
- Seconda scelta: Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) e agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP1)

Categoria 2: Pazienti con pregressi eventi cardiovascolari (CV) ma senza scompenso cardiaco

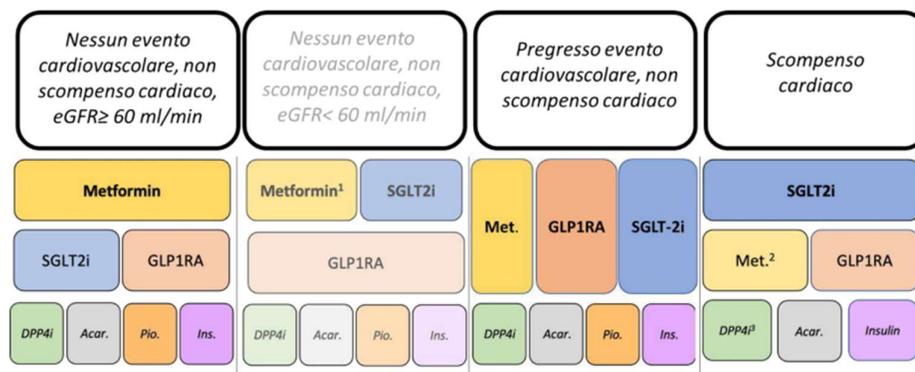
- Prima scelta: Metformina, SGLT2, GLP1
- In caso di insufficiente compenso glicemico o intolleranza: gliptine, pioglitazone, acarbosio o insulina

Categoria 3: Pazienti con scompenso cardiaco

- Prima scelta: SGLT2
- Seconda scelta: Metformina, GLP1

In generale, la metformina viene raccomandata come prima scelta terapeutica in tutte e tre le categorie di pazienti, poiché è ampiamente riconosciuta come farmaco di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito tipo 2. Gli SGLT2 e gli agonisti del GLP1 sono raccomandati come scelte terapeutiche preferenziali nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari o scompenso cardiaco, poiché hanno dimostrato benefici cardiovascolari nei trial clinici.

In caso di insufficiente controllo glicemico o intolleranza ai farmaci di prima scelta, vengono suggerite altre opzioni terapeutiche come i DPP-4i, la pioglitazone, l'acarbose e l'insulina.



<sup>1</sup>Se la metformina non è controindicata per ridotta eGFR.

<sup>2</sup>Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.

<sup>3</sup>Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

La raccomandazione sui pazienti con eGFR < 60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione. Si raccomanda la depressione di sulfanilure e glinidi.

Figura 1: linee guida AMD

## **1.6 La NOTA 100**

Con Determina n. 19/2022, e successivo aggiornamento del 29/05/2022, l'AIFA ha introdotto la Nota n. 100 che permette alla Medicina Generale la prescrizione diretta e il monitoraggio di importanti farmaci antidiabetici. Il documento fornisce indicazioni per la prescrivibilità e il rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dei nuovi farmaci utilizzati per il trattamento del diabete mellito tipo 2. I farmaci inclusi nella Nota AIFA sono gli inibitori SGLT2, gli agonisti recettoriali GLP1 e gli inibitori DPP4.

Le sezioni principali del documento sono le seguenti:

- Introduzione in cui si illustra l'obiettivo della Nota AIFA e vengono elencati i farmaci a carico del SSN inclusi nella Nota AIFA suddivisi per categoria
- Una sezione che fornisce indicazioni dettagliate riguardo alle circostanze in cui i medici di medicina generale o gli specialisti autorizzati possono prescrivere i farmaci inclusi nella Nota AIFA.
- Una sezione di approfondimenti in cui si pone attenzione ad alcune tematiche
  - viene sottolineata l'importanza dello stile di vita nel trattamento del diabete mellito e l'importanza della valutazione e del monitoraggio degli obiettivi di controllo glicemico, in particolare misurando l'emoglobina glicata (HbA1c) per cui vengono fornite linee guida
  - viene spiegato il ruolo della metformina per il diabete di tipo 2 come farmaco di prima scelta tenendo conto delle caratteristiche del paziente e delle controindicazioni
  - vengono illustrati i benefici cardiovascolari e renali degli inibitori del SGLT2 e degli agonisti recettoriali GLP1, con correlative evidenze scientifiche sulla riduzione degli eventi cardiovascolari e sulla progressione del danno renale
  - vengono riportate le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali riguardanti l'uso di farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2, con particolare enfasi sugli inibitori del SGLT2 e gli agonisti recettoriali GLP1
- Una sezione dedicata alla definizione di malattia renale cronica e insufficienza renale cronica con documentazione specifica sulla sicurezza di ogni principio farmacologico rispetto a valori di velocità di filtrazione glomerulare decrescenti.

Per quanto riguarda la prescrizione a carico dei medici di medicina generale, questa interessa la prescrizione in monoterapia o in associazione con altri farmaci non appartenenti alle classi dei SGLT2i, GLP1-RA e DPP4i. La prescrizione delle associazioni SGLT2 + DPP4i e SGLT2 + GLP1-RA rimane appannaggio degli specialisti.

La prima prescrizione di uno dei farmaci sopracitati è possibile nel paziente già in terapia con metformina ma non a target per l'emoglobina glicata o nel paziente dove la metformina sia controindicata o non tollerata.

Quindi secondo AIFA, solo nel caso in cui la metformina risulti controindicata e/o non tollerata, possono essere utilizzati subito in monoterapia tutti gli altri farmaci, tenendo conto delle caratteristiche del paziente (fattori di rischio, comorbidità) e delle indicazioni e controindicazioni contenute nella scheda tecnica del singolo principio attivo. Questo si pone in difformità alle linee guida Americane ed Europee, per le quali la metformina non è sempre il farmaco di prima scelta o quantomeno non è l'unico farmaco di prima scelta. In questo senso la nota 100 permette di prescrivere eventualmente uno dei farmaci in oggetto anche con emoglobina glicata a target

“sia considerata necessaria la sostituzione di uno dei trattamenti associati...si dovrà considerare l’associazione e/o la sostituzione” ma sempre nel paziente già trattato in prima linea con metformina.

La flow chart decisionale è ben illustrata nella prima sezione della nota AIFA. Una volta accertato che lo schema terapeutico con metformina non sia sufficiente al raggiungimento o mantenimento dell’obiettivo individuale stabilito di emoglobina glicata o che tale principio attivo non sia adatto per intolleranza o controindicazioni, il principale filo conduttore nella scelta del farmaco da associare o sostituire alla metformina è rappresentato dalla presenza o assenza di un fattore di rischio aggiuntivo.

I fattori di rischio che andranno valutati sono la presenza di malattia renale cronica (VGF < 60mL/min e/o micro- o microalbuminuria) e di scompenso cardiaco; se presente almeno uno dei due dovrebbe essere prescritta in prima istanza una glifozina. Nei pazienti con danno renale significativo (VGF < 30 mL/min) o in pazienti anziani particolarmente fragili, gli inibitori del SGLT2 sono controindicati e gli inibitori del DPP-4 possono essere una valida alternativa in quanto non richiedono l’eliminazione renale e sono meglio tollerati.

Se il paziente ha una funzione renale normale e non presenta in anamnesi uno scompenso cardiaco conclamato, andrà valutato se il paziente ha avuto un evento cardiaco acuto, soffre di altra patologia cardiovascolare o presenta un elevato rischio CV. In questi pazienti è raccomandata la prescrizione di un inibitore SGLT-2 o di un analogo del GLP-1. Anche in questo scenario gli inibitori del DPP-4 vengono presi in considerazione solo in caso di IRC avanzata o paziente altamente fragile. La nota 100 dà chiare indicazioni su come definire il rischio CV durante l’attività ambulatoriale. Nei soggetti senza fattori di rischio non vi sono attualmente sufficienti evidenze per raccomandare l’uso di un farmaco rispetto ad un altro. In questo caso andranno valutati diversi aspetti, tra cui l’entità della riduzione di HbA1c desiderata, l’eventuale effetto del farmaco sul peso corporeo e il profilo di tollerabilità del farmaco scelto.

Una volta selezionato il farmaco il MMG deve compilare la "Scheda di prima prescrizione", che ha una durata massima di 6 mesi. Questa scheda consentirà al paziente di iniziare il trattamento con gli inibitori del DPP-4, degli SGLT-2 o degli analoghi del GLP-1. Al termine di questo periodo di 6 mesi, il MMG deve compilare la “Scheda di rinnovo della prescrizione” della durata massima di 12 mesi.

Per quanto riguarda il rinnovo di un piano terapeutico preesistente, il paziente ha con tale nota la possibilità di rinnovarlo o modificarlo dal proprio medico di medicina generale (MMG), ovviamente previo le considerazioni fatte in precedenza.

A partire dal 1° dicembre 2022 è inoltre disponibile il sistema di prescrizione informatizzato attraverso la Tessera Sanitaria (TS) sia per la prima prescrizione, sia per il rinnovo.

## 2. CONTESTO E RAZIONALE

### 2.1 Introduzione e obiettivi

Al fine di ottenere un quadro esaustivo della situazione dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 all'interno di un ambulatorio di medicina generale e comprendere il grado di coinvolgimento richiesto al medico di famiglia nella loro gestione, nonché valutare l'eventuale necessità dell'impiego dei farmaci in nota 100, è stata condotta una raccolta dati presso due ambulatori distinti: uno ubicato in zona urbana e l'altro situato in periferia.

L'obiettivo della raccolta è ottenere un quadro più chiaro della distribuzione dei pazienti secondo il PDTA e delle loro caratteristiche cliniche, al fine di valutare il coinvolgimento effettivamente necessario del medico di medicina generale e la misura in cui i pazienti necessitano dei farmaci in nota 100.

### 2.2 Materiali e metodi

Per la raccolta dati negli ambulatori, designati per semplicità come MED1 e MED2, sono stati utilizzati rispettivamente il programma Medico2000 - Datamining e MilleWin-Utilità. Da ciascun Medico di Medicina Generale (MMG) è stata estratta una lista di pazienti che presentavano le diagnosi di diabete mellito o di diabete mellito di tipo 2. In MED1 sono stati individuati 47 pazienti, di cui 1 è stato escluso per diagnosi di diabete mellito di tipo 1, e ulteriori 6 pazienti sono stati esclusi per mancanza di dati recenti. In MED2 sono stati individuati 80 pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2, di cui 3 esclusi per diagnosi di diabete di tipo 1 e 22 per mancanza di dati recenti. Si è considerato "mancanza di dati recenti" la mancanza di dati in archivio relativi a esami di laboratorio e/o registrazioni di accesso in studio e/o prescrizione di farmaci successivi al 31.12.2021.

Sono stati raccolti dati relativi a età, sesso, ultimo valore di emoglobina glicata, creatinina e tasso di filtrazione glomerulare secondo ckd-epi (ove disponibile), terapia antidiabetica in corso, presenza di insufficienza cardiaca, necessità di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, presenza di malattia renale cronica e, se disponibile, l'ultimo valore di BMI (Indice di Massa Corporea).

Per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, nonché per la malattia renale cronica sono state utilizzate le definizioni contenute in nota 100.

Per prevenzione CV secondaria si intende presenza o anamnesi positiva per:

- malattia cardiovascolare: cardiopatia ischemica, pregresso IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascolarizzazione coronarica;
- malattia cerebrovascolare: pregresso ictus o TIA, rivascolarizzazione carotidea;
- arteriopatia periferica sintomatica.

Per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV conclamata o anamnestica, si intende:

- presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es. malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%);
- presenza di danno in un organo target;
- presenza di almeno tre fattori di rischio CV (fra età >50 anni, ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

**Figura 2: Fonte Nota 100**

Successivamente i pazienti sono stati suddivisi nei gruppi P1, P2, P3 e P4 secondo i criteri indicati dall'attuale PDTA, che, nonostante abbia incontrato per i motivi precedentemente citati difficoltà nella sua applicazione, rimane un valido strumento orientativo. Una volta suddivisi i

pazienti si sono poi effettuate delle analisi di tipo descrittivo sulle caratteristiche dei pazienti del gruppo P2 e dei pazienti dei gruppi P1 e P3, questi ultimi considerandoli come un'unica entità. I pazienti del gruppo P4 non sono stati considerati in quanto in terapia con insulina e quindi teoricamente totalmente in carico al servizio diabetologico.

### **2.3 Descrizione e commento dei dati raccolti**

La tabella 2.1 mostra la distribuzione per sesso ed età dei pazienti MED1 e MED2, nonché la distribuzione secondo i percorsi assistenziali individuati dal PDTA.

La distribuzione dei sessi nei due gruppi mostra che nel gruppo MED 1, la maggioranza dei pazienti sono maschi (62.5%), mentre nel gruppo MED 2, la maggioranza sono femmine (58.2%). Nel complesso, il totale dei pazienti femmine è appena inferiore (49.5%) rispetto ai maschi (50.5%).

Per quanto riguarda le fasce d'età, nel gruppo MED1 il 70.0% dei pazienti ha un'età maggiore o uguale a 75 anni, mentre nel gruppo MED2 questa percentuale scende al 40.0%. Complessivamente, il 52.6% dei pazienti ha 75 anni o più.

La distribuzione dei pazienti in base al percorso di cura mostra che nel gruppo MED 1, il 25.0% è nel percorso P1, il 45.0% nel percorso P2, il 5.0% nel percorso P3 e il 25.0% nel percorso P4. Nel gruppo MED 2, la maggioranza è nel percorso P1 (58.2%), seguito dal percorso P2 (30.9%), P3 (9.1%) e P4 (1.8%)

I dati mostrano notevoli differenze tra MED1 e MED2 per cui per ottenere una visione più completa e rappresentativa ci si concentrerà sull'analisi complessiva dei dati della popolazione complessiva.

Di particolare interesse è il fatto che, considerando l'intera popolazione, i pazienti P2, quindi totalmente in carico al MMG, rappresentino il 36.8%, mentre i pazienti P1 e P3, in cui il MMG è sinergicamente coinvolto con il servizio diabetologico, costituiscono il 51.6%.

**Tabella 2.1**

	MED 1 (N=40)	MED 2 (N=55)	Totale (N=95)
Sesso			
Femmine	15 (37.5%)	32 (58.2%)	47 (49.5%)
Maschi	25 (62.5%)	23 (41.8%)	48 (50.5%)
Età	76.3±10.3	69.3±12.5	71.4±12.3
Età≥75 anni	28 (70.0%)	22 (40.0%)	50 (52.6%)
Percorso			
P1	10 (25.0%)	32 (58.2%)	42 (44.2%)
P2	18 (45.0%)	17 (30.9%)	35 (36.8%)
P3	2 (5.0%)	5 (9.1%)	7 (7.4%)
P4	10 (25.0%)	1 (1.8%)	11 (11.6%)

La tabella 2.2 mostra i dati relativi ai pazienti appartenenti al gruppo P2. Considerando la popolazione complessiva il 20% è in terapia con un antidiabetico orale standard e uno o più farmaci in nota 100, inoltre il 17,1% è unicamente in terapia con un farmaco in nota 100.

I pazienti con insufficienza cardiaca cronica rappresentano il 14,3%. Tuttavia, solo il 20% di questi assume un farmaco in nota 100, che suggerisce l'aggiunta o la sostituzione della terapia con una glifozina in presenza di ICC. Questo potrebbe potenzialmente aggiungere un 11,4% di pazienti del gruppo P2 che necessiterebbe di farmaci in nota 100. È importante sottolineare che queste considerazioni sono di natura ipotetica dove non si tiene conto del rapporto rischio/beneficio (GFR, predisposizione a IVU, predisposizione a disidratazione etc.).

I pazienti con malattia renale cronica rappresentano il 44,1%, di questi il 33,3% assume un farmaco in nota 100, secondo la quale in presenza di MRC si dovrebbe considerare l'aggiunta o la sostituzione della terapia con una glifozina quando non controindicata e ben tollerata. Pertanto, considerando solamente il parametro MRC, si potrebbe potenzialmente aggiungere un 18,6% di pazienti al gruppo P2 che richiederebbe la prescrizione di farmaci in nota 100.

I pazienti con necessità di prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria costituiscono l'85,7% del totale. Di questi, il 37% assume un farmaco in nota 100, secondo la quale in presenza di tale necessità si dovrebbe considerare l'aggiunta o la sostituzione della terapia con una glifozina o con un agonista del GLP1. Pertanto, considerando esclusivamente questo parametro, vi sarebbe potenzialmente il 54% di pazienti in più che necessiterebbe di un farmaco in nota 100. Al contrario, è possibile anche considerare che solo l'8,6% dei pazienti non presenta diagnosi né di MRC, né di ICC, né necessita di prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria e quindi, considerando che per essere nel gruppo P2 l'ultimo valore di emoglobina glicata inferiore è < 7,5, non necessiterebbe a grandi linee della prescrizione di farmaci in nota 100.

È interessante notare che sia nel gruppo di pazienti in terapia con farmaci in nota 100 aventi diagnosi di ICC che in quello aventi diagnosi di MRC i farmaci prevalentemente utilizzati non siano le glifozine ma gli inibitori del DPP4. Ciò probabilmente dipende dal fatto che il gruppo P2 include pazienti con età superiore a 75 anni, ovvero anziani, per i quali gli inibitori del DPP4 sono raccomandati quando vi siano problemi di tolleranza o controindicazioni.

La tabella 2.3 mostra i dati relativi ai pazienti appartenenti ai gruppi P1 e P3, quindi quei pazienti inquadrati in un percorso assistenziale che coinvolge il centro diabetologico con il supporto del territorio tramite i periodici controlli da parte del MMG come da indicazioni del PDTA. Considerando la popolazione complessiva il 23% è in terapia con un antidiabetico orale standard e uno o più farmaci in nota 100, inoltre il 3% è unicamente in terapia con un farmaco in nota 100.

È interessante notare come in questo gruppo la prescrizione del farmaco in nota 100 in caso di insufficienza cardiaca cronica o di malattia renale cronica rispetti maggiormente la prima scelta terapeutica con il 100% di prescrizione di glifozine per la popolazione con diagnosi di ICC e del 75% per quella con diagnosi di MRC. Ciò è da imputare verosimilmente al fatto che su 49 pazienti, 42 rientrano del gruppo P1 quindi con età inferiore a 75aa e conseguentemente meno comorbidità.

**Tabella 2.2**

<b>Gruppo P2</b>	<b>MED 1 (N=18)</b>	<b>MED 2 (N=17)</b>	<b>Totale (N=35)</b>
Nessuna terapia	3 (16.7%)	8 (47.1%)	11 (31.4%)
Solo terapia standard	5 (27.8%)	6 (35.3%)	11 (31.4%)
Terapia standard e terapia in nota 100	4 (22.2%)	3 (17.6%)	7 (20%)
Solo Agonisti GLP1/Inibitori SGLT2/Inibitori DPP4	6 (33.3%)	0 (0.0%)	6 (17.1%)
Pz. con insufficienza cardiaca	2 (11.1%)	3 (17.6%)	5 (14.3%)
Pz. con ICC che assumono farmaci in nota 100	1	0	1
Farmaci assunti	Linagliptin		Linagliptin
Pz. con malattia renale cronica	9 (52.7%)	6 (35.3%)	15 (44.1%)
Pz. con MRC che assumono farmaci in nota 100	5	0	5
Farmaci assunti	1 Dulaglutide 1 Dulaglutide+ empaglifozin 2 Linagliptin 1 Sitagliptin	NA	1 Dulaglutide 1 Dulaglutide+ empaglifozin 2 Linagliptin 1 Sitagliptin
Pz. in Prevenzione primaria o secondaria	17 (94.4%)	13 (76.5%)	30 (85.7%)
Pazienti in PrP /PrS che assumono farmaci in nota 100	9	2	11
Farmaci assunti	1 Dapaglifozin 1 Dulaglutide 1 Dulaglutide+ empaglifozin 2 Ertuglifozin 2 Linagliptin 1 Semaglutide 1 Sitagliptin	2 Sitagliptin	1 Dapaglifozin 1 Dulaglutide 1 Dulaglutide+ empaglifozin 2 Ertuglifozin 2 Linagliptin 1 Semaglutide 3 Sitagliptin

**Tabella 2.3**

<b>Gruppo P1+P3</b>	<b>MED 1 (N=12)</b>	<b>MED 2 (N=37)</b>	<b>Totale (N=49)</b>
Nessuna terapia	1 (8.3%)	13 (35.1%)	14 (28.6%)
Solo terapia standard	2 (16.7%)	7 (18.9%)	9 (18.4%)
Terapia standard e altre terapie	9 (75.0%)	14 (37.8%)	23 (46.9%)
Solo Agonisti GLP1/Inibitore SGLT2/Inibitori DPP4	0 (0.0%)	3 (8.1%)	3 (6.1%)
Pz. con insufficienza cardiaca	0 (0.0%)	4 (10.8%)	4 (8.2%)
Pz. con ICC che assumono farmaci in nota 100	NA	3	3
Farmaci assunti	NA	1 dapaglifozin+ linagliptin 1 dapaglifozin 1 semaglutide+ empaglifozin	1 dapaglifozin+ linagliptin 1 dapaglifozin 1 semaglutide+ empaglifozin
Pz. con mal. renale cronica	2 (16.7%)	6 (16.2%)	8 (16.3%)
Pz. con MRC che assumono farmaci in nota 100	2	2	4
Farmaci assunti	1 Empaglifozin 1 Ertuglifozin	1 Empaglifozin + linagliptin 1 Semaglutide	1 Empaglifozin 1 Ertuglifozin 1 Empaglifozin + linagliptin 1 Semaglutide
Pz. in Prevenzione primaria o secondaria	9 (75.0%)	30 (81.1%)	39 (79.6%)
Pz. in PrP /PrS che assumono farmaci nota100	8	14	22
Farmaci assunti	1 Dapaglifozin+ saxagliptin 3 Empaglifozin 1 Empaglifozin+ linagliptin 1 Ertuglifozin 2 Sitagliptin	3 Dapaglifozin 1 Dapaglifozin + linagliptin 1 Dulaglutide+ empaglifozin 2 Empaglifozin + linagliptin 1 Semaglutide 1 Semaglutide+ dapaglifozin 1 Semaglutide+ empaglifozin 3 Sitagliptin 1 Vidagliptin	3 Dapaglifozin 1 Dapaglifozin + linagliptin 1 Dulaglutide+ empaglifozin 3 Empaglifozin + lingliptin 1 Semaglutide 1 Semaglutide+ dapaglifozin 1 Semaglutide+ empaglifozin 5 Sitagliptin 1 Vidagliptin 1 Dapaglifozin+ saxagliptin 3 Empaglifozin 1 Ertuglifozin

## **2.4 Conclusioni**

Dall'analisi descrittiva dei dati raccolti emerge che un'ampia porzione dei pazienti che teoricamente dovrebbe essere in carico esclusivamente al medico di medicina generale trarrebbe beneficio dalla terapia in nota 100.

L'ottimizzazione della terapia, basata sulle caratteristiche individuali del paziente, ha un duplice vantaggio: da un lato, il paziente trae beneficio da un trattamento più mirato ed efficace, dall'altro il medico curante vede rafforzato il legame di fiducia con il paziente, evitando la necessità di un ricorso sistematico al servizio diabetologico. Inoltre, questo approccio permette una tempestiva individuazione di eventuali nuove problematiche, consentendo al MMG di intervenire in modo precoce.

In conclusione, è quindi evidente come la prescrizione di farmaci in nota 100 non sia solo appannaggio degli specialisti ma riveste un ruolo importante anche nel setting della medicina ambulatoriale.

## 3 ANALISI DEI DATI

### 3.1 OBIETTIVI

### 3.2 MATERIALI E METODI

Per valutare la ricezione della Nota AIFA 100 da parte dei Medici di Medicina Generale e gli effetti sulla loro pratica lavorativa, ho creato un questionario tramite Google forms da compilare in forma anonima. Il questionario è costituito da 15 domande a risposta multipla suddivise in 7 sezioni. La prima sezione ha lo scopo di rilevare informazioni demografiche; la seconda sezione indaga la conoscenza della nota 100; la terza sezione riguarda la gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2 nel setting della medicina generale; la quarta sezione indaga l'impatto della nota 100 sulla prescrizione dei farmaci in essa regolamentati; la quinta sezione indaga l'impatto della nota 100 sull'integrazione ospedale-territorio e sull'autonomia nella gestione del paziente diabetico; la sesta sezione indaga l'impatto sulla collaborazione con il servizio diabetologico e l'ultima sezione indaga l'efficacia complessiva della nota 100 sull'integrazione tra ospedale e territorio. Per valutare la ricezione della Nota AIFA 100 e i suoi effetti sulla pratica lavorativa dei Medici di Medicina Generale ho creato un questionario tramite Google Forms. Il questionario è composto da 13 domande a risposta multipla, suddivise in 7 sezioni. La prima sezione raccoglie informazioni demografiche; la seconda sezione indaga la conoscenza della Nota 100; la terza sezione riguarda la gestione del paziente con diabete mellito tipo 2 nel contesto della medicina generale; la quarta sezione indaga l'impatto della Nota 100 sulla prescrizione dei farmaci regolamentati; la quinta sezione esamina l'impatto della Nota 100 sull'integrazione ospedale-territorio e sull'autonomia nella gestione del paziente diabetico; la sesta sezione valuta l'impatto sulla collaborazione con il servizio diabetologico, mentre l'ultima sezione indaga l'efficacia complessiva della Nota 100 sull'integrazione tra ospedale e territorio. Il questionario viene riportato di seguito. Si prega di notare che alle domande numero 4, 6, 8,9,11,12 e 14 si accedeva solo in caso di precedente risposta affermativa. Il questionario è stato inviato per posta elettronica a 389 indirizzi di Medici di Medicina Generale che lavorano in Alto Adige. Gli indirizzi sono stati forniti dalla segreteria dell'Istituto di Medicina Generale, Scuola Provinciale Superiore di Sanità Claudiana, Bolzano. Il questionario è stato reso disponibile anche in lingua tedesca in modo da aumentare l'aderenza. Il sondaggio è rimasto disponibile ed accessibile sulla piattaforma online di Google Moduli dall'11 al 04 agosto 2023. Per quanto riguarda l'analisi delle risposte ottenute è stata prima effettuata una statistica descrittiva delle risposte ai vari items del questionario. In merito all'item "in presenza di specifiche comorbidità" il questionario richiedeva poi tramite una domanda a risposta aperta di specificare in quali. Le risposte ottenute sono state categorizzate in 5 diverse categorie. Nella categoria "insufficienza cardiaca cronica" sono rientrate le risposte: scompenso cardiaco, scompenso cardio-vascolare, insufficienza cardiaca, HI, Herzinsuffizienz, KHK; nella categoria "malattia renale cronica" sono rientrate le risposte: insufficienza renale, patologia renale, IRC, malattia renale cronica, KNI, Niereninsuffizienz; nella categoria "prevenzione primaria" sono rientrate le risposte: rischio CV elevato (IPA-diabete-fumo-obesità...), rischio cv elevato, ipertensione arteriosa etc; nella categoria "prevenzione secondaria" sono rientrate le risposte: eventi cardioischemici pregressi, patologie cardiovascolari, Cardiopatia ischemica cronica, esiti IMA/ictus; nella categoria "steatosi epatica" è rientrata la risposta steatosi epatica. Successivamente sono state effettuate le analisi di confronto tra i gruppi utilizzando un test del Chi Quadrato o un Test Esatto di Fisher nel caso in cui, nella tavola di contingenza, almeno una cella evidenziasse una frequenza molto bassa (<5). Le analisi sono state effettuate con software statistico SPSS v28. Nelle analisi è stato considerato significativo un p-value<0.05.

# Indagine sulla conoscenza e l'applicazione della Nota 100 per la gestione del diabete mellito di tipo 2

\* Indica una domanda obbligatoria

1. Da quanti anni esercita la professione di Medico di Medicina General

Contrassegna solo un ovale.

- < 10 anni  
 > 10 anni

2. Quanto dista il suo ambulatorio dall'ospedale più vicino? \*

Contrassegna solo un ovale.

- < 30 minuti  
 > 30 minuti

Conoscenza della nota 100

3. È a conoscenza dell'esistenza della nota 100 sul trattamento del diabete di tipo 2?

Contrassegna solo un ovale.

- SI  
 NO Passa alla domanda 5.

7. Nella sua pratica clinica, prescrive i farmaci prescrittibili secondo la gestione del diabete mellito di tipo 2?

Contrassegna solo un ovale.

- SI Passa alla domanda 8.  
 NO Passa alla domanda 10.

Sezione senza titolo

8. In che contesto prescrive i farmaci prescrittibili secondo la gestione del diabete mellito di tipo 2? (possibile selezionare più opzioni)

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Alla diagnosi iniziale del diabete mellito di tipo 2  
 In caso di insufficienza di controllo glicemico nonostante la terapia  
 In caso di intolleranza alla metformina  
 In presenza di specifiche comorbidità  
 In caso di progressione della malattia  
 Altro

9. Se ha risposto "in presenza di specifiche comorbidità" la preghiamo di specificare quali

---

---

---

---

---

Impatto della nota 100 sull'integrazione ospedale-territorio gestione del paziente diabetico

4. Se ha risposto sì alla domanda precedente, indichi il grado di familiarità con i contenuti della nota 100 \*

Contrassegna solo un ovale.

- Scarso  
 Medio  
 Alto

Gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2

5. Nella Sua pratica clinica, segue le raccomandazioni della nota 100 per la gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2? \*

Contrassegna solo un ovale.

- SÌ Passa alla domanda 6.  
 NO Passa alla domanda 7.

Sezione senza titolo

6. Se ha risposto sì alla domanda precedente indichi come integra le raccomandazioni della nota 100 rispetto alla presa in carico del paziente con diabete di tipo 2 nella pratica clinica (possibile selezionare più opzioni) \*

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Monitoraggio regolare dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c)  
 Controllo della pressione arteriosa  
 Controllo e gestione della dislipidemia  
 Invio a consulenza dietetica  
 Prescrizione di esercizio fisico

Impatto della nota 100 sulla prescrizione dei farmaci antidiabetici

10. Dopo l'avvento della nota 100, ha notato un aumento della sua autonomia nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2? \*

Contrassegna solo un ovale.

- SÌ Passa alla domanda 11.  
 NO Passa alla domanda 13.

Sezione senza titolo

11. Se sì, indichi in che modo la nota 100 ha contribuito a migliorare la sua autonomia nella gestione del paziente diabetico (possibile selezionare più opzioni): \*

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Maggiore possibilità di scelta dei farmaci antidiabetici  
 Decisioni più autonome riguardo alle dosi e ai regimi terapeutici  
 Adattamento personalizzato della terapia alla situazione del paziente  
 Gestione dei casi senza la necessità di consulenze specialistiche  
 Altro

12. Se ha selezionato "altro" come risposta precedente, la preghiamo di specificare in modo più dettagliato la sua risposta.

---

---

---

---

---

Collaborazione con il servizio diabetologico

13. Dopo l'implementazione della nota 100 e l'aumento della sua autonomia nella gestione del paziente diabetico, ha notato un cambiamento nel rapporto con il servizio diabetologico? \*

*Contrassegna solo un ovale.*

- SI *Passa alla domanda 14.*  
 NO *Passa alla domanda 15.*

Sezione senza titolo

14. 12) Se sì, come descriverebbe questo cambiamento? (possibile selezionare più opzioni): \*

*Seleziona tutte le voci applicabili.*

- Maggiore collaborazione e comunicazione con i diabetologi ospedalieri  
 Riduzione delle consulenze specialistiche richieste al servizio diabetologico  
 Miglioramento delle interazioni e delle sinergie tra medicina generale e servizio diabetologico  
 Maggior rispetto delle opinioni e delle decisioni dei medici di medicina generale da parte dei diabetologi ospedalieri  
 Altro

Valutazione dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio

5. Secondo la sua esperienza, come valuta l'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2 dopo l'implementazione della nota 100? (Scala da 1 a 5, dove 1 indica "nessuna efficacia" e 5 indica "elevata efficacia") \*

*Contrassegna solo un ovale.*

- 1  
 2  
 3  
 4  
 5

---

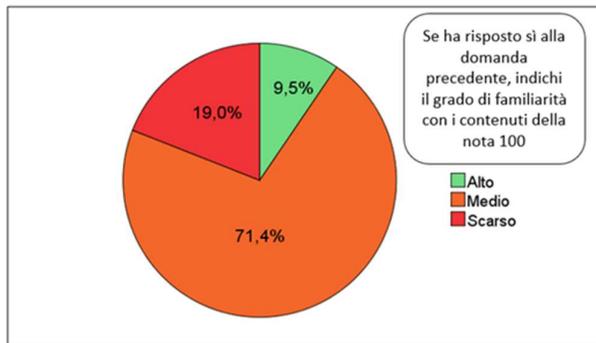
Questi contenuti non sono creati né avallati da Google.

Google Moduli

### 3.3 RISULTATI E DISCUSSIONE

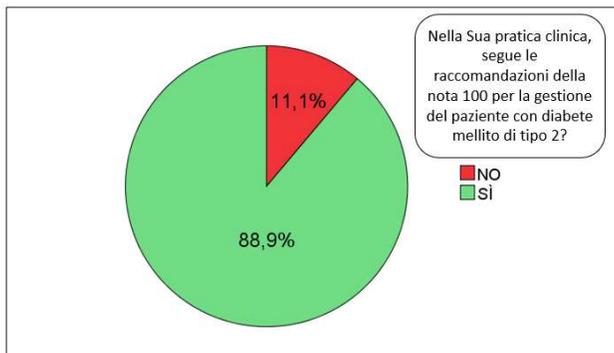
Ha partecipato allo studio il 16% (63 su 389) dei medici altoatesini a cui è stato inoltrato il questionario, di questi il 33,3 % ha utilizzato il modulo in lingua tedesca e il 66,7% in lingua italiana. Il 52,4% dei partecipanti dichiara di esercitare la professione di MMG da più di 10 anni, il 47,6% da meno di 10 anni; il 17,5% dichiara che il proprio ambulatorio dista meno di 30 minuti dal centro ospedaliero più vicino, l'82,5% più di 30 min.

#### Conoscenza della nota 100



La totalità dei partecipanti dichiara di essere a conoscenza della nota 100, di questi soltanto il 9,5% dichiara di avere un alto grado di familiarità con i suoi contenuti, mentre la maggior parte, il 71,4%, dichiara di avere un grado medio di familiarità, il 19% infine dichiara di avere un grado di familiarità scarso.

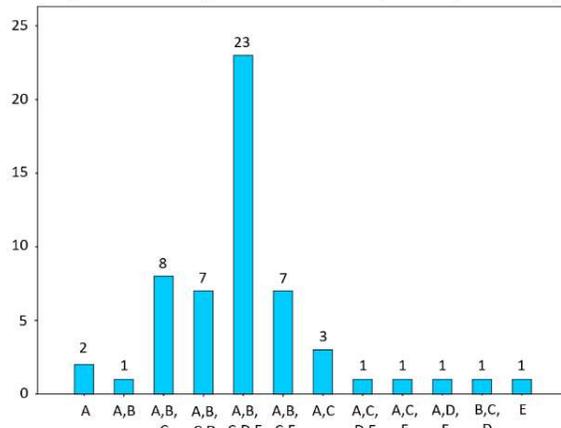
#### Gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2



L'88,9% dei partecipanti afferma di seguire le indicazioni della nota 100 nella sua pratica clinica. Tra questi il 41% afferma di integrare tutte e 5 le raccomandazioni nella pratica clinica. Il 96,4% dichiara di prescrivere regolari controlli dell'emoglobina glicata; il 91% di adoperare un'adeguata gestione del profilo lipidico; l'83,9% di controllare regolarmente la pressione arteriosa, il 58,9% di inviare

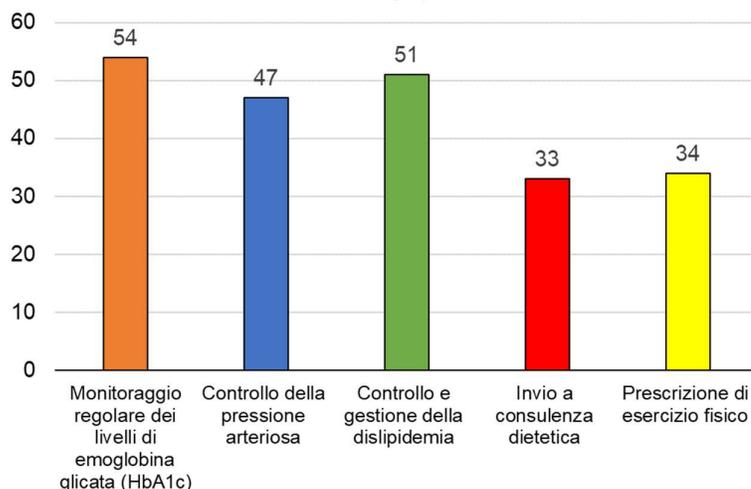
a consulenza dietetica e il 60,7% di prescrivere regolare esercizio fisico.

Se ha risposto sì alla domanda precedente indichi come integra le raccomandazioni della nota 100 rispetto alla presa in carico del paziente con diabete di tipo 2 nella pratica clinica (risposta multipla)



- A: Monitoraggio regolare dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c)
- B: Controllo della pressione arteriosa
- C: Controllo e gestione della dislipidemia
- D: Invio a consulenza dietetica
- E: Prescrizione di esercizio fisico

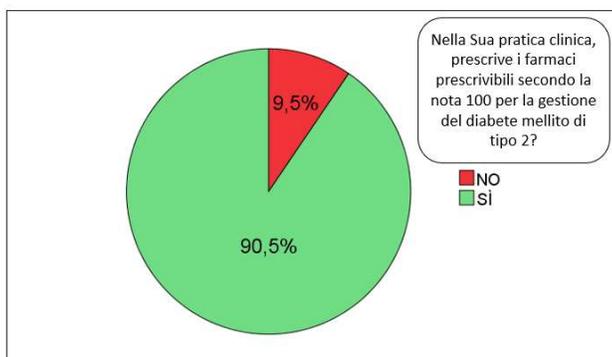
Se ha risposto sì alla domanda precedente indichi come integra le raccomandazioni della nota 100 rispetto alla presa in carico del paziente con diabete di tipo 2 nella pratica clinica (risposta multipla)

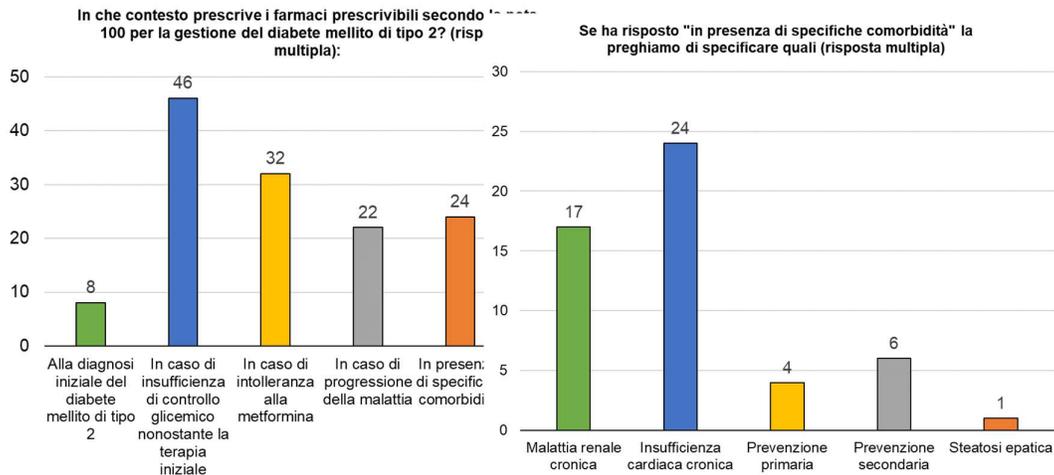


#### Impatto della nota 100 sulla prescrizione di farmaci antidiabetici

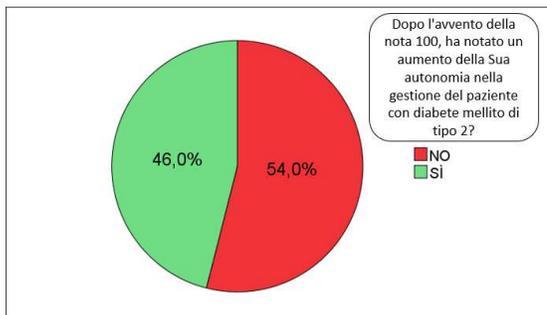
Il 90,5% dei partecipanti asserisce di prescrivere i farmaci prescrivibili in nota 100. Di questi l'80,7% dichiara di prescriverli in caso di insufficiente controllo glicemico nonostante terapia iniziale, il 56% in caso di intolleranza alla metformina; il 42% in caso siano presenti specifiche comorbidità; il 38,6% in caso di progressione della malattia e infine il 14% li prescrive alla diagnosi di diabete mellito, così come per altri motivi non specificati.

Il 100% di chi prescrive i farmaci in nota 100 in caso di specifiche comorbidità li prescrive in caso di presenza di insufficienza cardiaca cronica, il 70,8% in caso di malattia renale cronica, il 16,4% nei pazienti che necessitano di prevenzione cardio-vascolare primaria, il 25% nei pazienti che necessitano di prevenzione cardio-vascolare secondaria, e il 4% in caso di steatosi epatica.





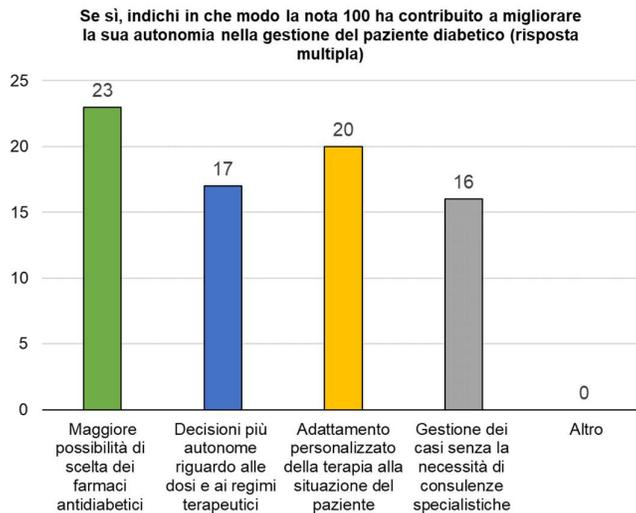
**Impatto della nota 100 sull'integrazione ospedale-territorio e sull'autonomia nella gestione del paziente diabetico**



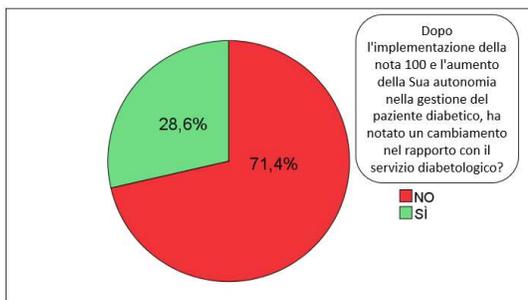
Il 54% dei partecipanti non ha notato un aumento della propria autonomia nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2 con l'avvento della nota 100.

Del 46% che invece asserisce di aver notato un aumento della propria autonomia, il 79,3% dichiara di essere più autonomo grazie a una maggiore possibilità di scelta dei farmaci antidiabetici, il 69% grazie all'adattamento personalizzato della

terapia alla situazione del paziente, il 58,6 % grazie al poter prendere decisioni più autonomi riguardo alle dosi e regimi terapeutici, il 55% in quanto non ha necessità di consulenza specialistica per la gestione dei casi.

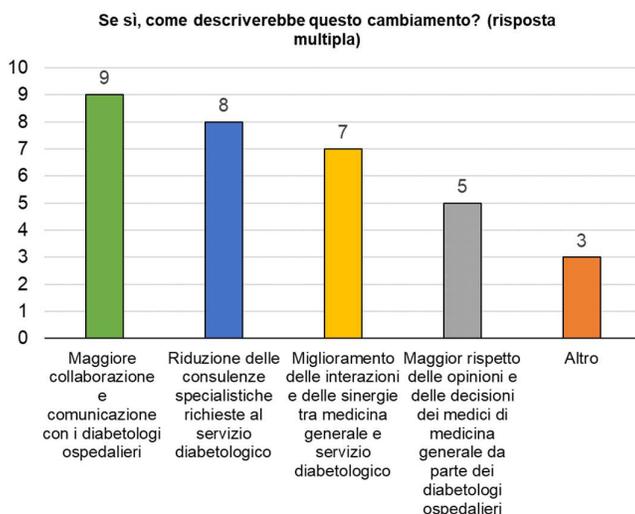


## Collaborazione con il servizio diabetologico

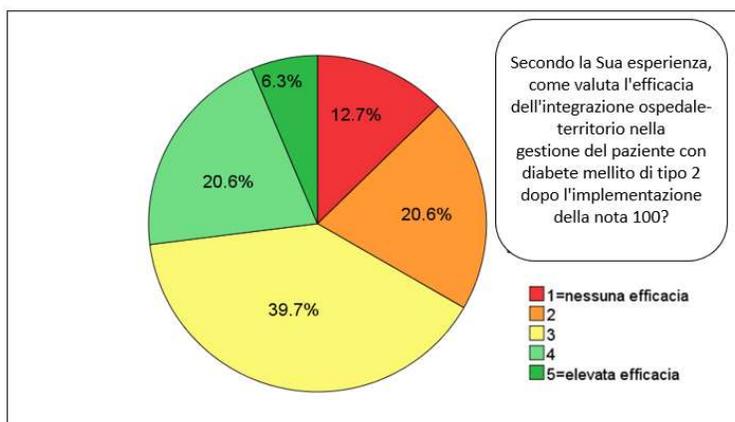


Il 71,4% asserisce di non aver notato un cambiamento nel rapporto con il servizio diabetologico. Del 28,6 % dei partecipanti che invece hanno notato un cambiamento il 50% lo esprime come una maggior collaborazione e comunicazione con i diabetologici ospedalieri; il 39% come una riduzione delle consulenze specialistiche al servizio diabetologico; il 33% come

miglioramento delle interazioni e sinergie tra medicina generale e servizio diabetologico; il 28% come un maggior rispetto delle opinioni e delle decisioni del MMG da parte dei diabetologi ospedalieri, il 17% non specifica la motivazione selezionando altro tra le opzioni di risposta.



## Valutazione dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio



Questa valutazione è stata suddivisa in cinque categorie di valutazione, da "nessuna efficacia" a "elevata efficacia". Dai dati, emerge che il 39,7% dei partecipanti ha valutato l'integrazione ospedale-territorio come efficace a un livello moderato (valutazione 3), mentre il 20,6% ha

attribuito un punteggio più alto (valutazione 4) e il 6.3% ha indicato una "elevata efficacia" (valutazione 5). D'altro canto, il 12.7% ha valutato l'efficacia come "nessuna" (valutazione 1), mentre il 20.6% ha dato un livello di efficacia intermedio (valutazione 2).

#### ANALISI DI CORRELAZIONE

La tabella 2.1 mostra la correlazione tra gli anni di esperienza e il grado di familiarità con i contenuti della nota 100. Dallo studio emerge che non vi sia una differenza statisticamente significativa ( $p=0.662$ ) tra i due gruppi, in quanto in entrambi, la maggior parte dei partecipanti (rispettivamente 70.0% e 72.7%) dichiara un grado di familiarità "medio".

**Tabella 3.1**

		Grado di familiarità con i contenuti della nota 100			
		Alto	Medio	Scarso	Totale
Da quanti anni esercita la professione di	< 10 anni	2 (6.7%)	21 (70.0%)	7 (23.3%)	30 (100.0%)
Medico di Medicina Generale	> 10 anni	4 (12.1%)	24 (72.7%)	5 (15.2%)	33 (100.0%)
Totale		6 (9.5%)	45 (71.4%)	12 (19.0%)	63 (100.0%)

La tabella 3.2 mostra la correlazione tra la distanza dell'ambulatorio dall'ospedale con il grado di familiarità con i contenuti della nota 100. Anche in questo caso in entrambi i gruppi la maggior parte dei partecipanti (71.2% e 72.7%) dichiara un grado di familiarità "medio". Inoltre, nessuno dei partecipanti nel gruppo a distanza > 30 min dichiara una conoscenza "alta", mentre nel gruppo a distanza < 30 min lo asserisce l'11.5% dei partecipanti. La differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa ( $p=0.566$ ).

**Tabella 3.2**

		Grado di familiarità con i contenuti della nota 100			
		Alto	Medio	Scarso	Totale
Distanza dall'ambulatorio	< 30 min	6 (11.5%)	37 (71.2%)	9 (17.3%)	52 (100.0%)
	> 30 min	0 (0.0%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)	11 (100.0%)
Totale		6 (9.5%)	45 (71.4%)	12 (19.0%)	63 (100.0%)

La tabella 3.3 mostra la correlazione tra la distanza dell'ambulatorio dall'ospedale più vicino e la prescrizione di farmaci prescrittibili in nota 100. In entrambi i gruppi la maggior parte dei partecipanti (rispettivamente 90.4% e 90.9%) dichiara di prescrivere farmaci prescrittibili

secondo la nota 100 per la gestione del diabete mellito di tipo 2. La differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa ( $p=0.720$ ).

Sembrerebbe logico ipotizzare che i medici situati in aree più remote o distanti dagli ospedali abbiano una maggiore autonomia e quindi siano più predisposti a prescrivere i farmaci in nota 100, mentre i risultati mostrano un'uniformità tra i gruppi, indipendentemente dalla distanza dell'ambulatorio dall'ospedale più vicino. Una possibile interpretazione è la corretta ricezione della nota 100 da parte di entrambi i gruppi. Occorre però tenere presente la possibilità che i risultati possano essere influenzati dal fatto che i partecipanti possano aver risposto in maniera affermativa anche in caso di prescrizione di farmaci in nota 100 come ripetizione di ricette degli specialisti. Questo suggerisce un'ulteriore dimensione dell'analisi che potrebbe essere esplorata, ad esempio, indagando se la prescrizione sia effettivamente una decisione autonoma o derivi da un piano terapeutico già stabilito da un collega specialista.

**Tabella 3.3**

		Prescrizione di farmaci prescrivibili secondo la nota 100		
		No	Sì	Totale
Distanza dall'ambulatorio	< 30 min	5 (9.6%)	47 (90.4%)	52 (100.0%)
	> 30 min	1 (9.1%)	10 (90.9%)	11 (100.0%)
Totale		6 (9.5%)	57 (90.5%)	63 (100.0%)

La tabella 3.4 illustra la correlazione tra la prescrizione dei farmaci in nota 100 e l'aumento dell'autonomia nella gestione del paziente affetto da diabete di tipo 2. Nel gruppo dei partecipanti che effettuano la prescrizione di farmaci in nota 100, è evidente che una percentuale significativamente maggiore rispetto al gruppo che non li prescrive, segnala un incremento nell'autonomia nella gestione del paziente diabetico di tipo 2 (100,0% rispetto al 82,4%,  $p=0,027$ ). Questo dato suggerisce che l'adozione della terapia in nota 100 potrebbe positivamente contribuire all'acquisizione di una maggiore autonomia da parte dei medici nella gestione del diabete di tipo 2. È tuttavia fondamentale sottolineare che l'analisi rivela una correlazione e non una relazione causale diretta. È altresì opportuno considerare che la correlazione osservata potrebbe essere influenzata da variabili sconosciute o non prese in considerazione nell'ambito di questo studio.

**Tabella 3.4**

		Prescrizione di farmaci prescrivibili secondo la nota 100		
		No	Sì	Totale
Aumento dell'autonomia	No	6 (17.6%)	28 (82.4%)	34 (100.0%)
	Sì	0 (0.0%)	29 (100.0%)	29 (100.0%)
Totale		6 (9.5%)	57 (90.5%)	63 (100.0%)

La tabella 3.5 mostra la correlazione tra l'aumento dell'autonomia nella gestione del paziente con diabete di tipo 2 e la riduzione delle consulenze specialistiche al servizio diabetologico. I partecipanti che riportano una maggiore autonomia nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2 dopo l'avvento della nota 100 riportano anche una riduzione nelle consulenze specialistiche richieste al servizio diabetologico. La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa (70.0% vs 12.5%,  $p=0.025$ ).

Una maggiore autonomia nella gestione del paziente diabetico sembra tradursi in una minore necessità di consultazioni frequenti con il servizio diabetologico, indicando un potenziale miglioramento nella gestione a lungo termine del diabete. Questo risultato potrebbe avere implicazioni importanti sia per i pazienti che per il medico, che possono costruire un solido rapporto di fiducia, sia per il sistema sanitario, che potrebbe ridurre la pressione sulle risorse specialistiche. Tuttavia, anche in questo caso è opportuno considerare che la correlazione osservata potrebbe essere influenzata da variabili sconosciute o non considerate nel presente studio.

**Tabella 3.5**

		Riduzione delle consulenze specialistiche richieste al servizio diabetologico		
		No	Sì	Totale
Aumento dell'autonomia	No	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (100.0%)
	Sì	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10 (100.0%)
Totale		10 (55.6%)	8 (44.4%)	18 (100.0%)

La tabella 3.6 infine confronta la valutazione dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio tra i medici di medicina generale che prescrivono farmaci antidiabetici secondo la nota 100 e quelli che non lo fanno. Considerando i punteggi come risposte categoriche non emerge una differenza significativa nella distribuzione dei punteggi dati all'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio tra chi prescrive farmaci prescrivibili secondo la nota 100 e chi no ( $p=0.121$ ). Tuttavia, quando si considerano i punteggi in forma numerica, emerge un'interessante sfumatura. I medici che prescrivono farmaci in accordo con la nota 100 mostrano un valore mediano di punteggio leggermente superiore (3) rispetto a quelli che non lo fanno (2). Questo suggerisce che i medici che aderiscono alla terapia in nota 100 potrebbero avere una valutazione leggermente più positiva dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio. Tuttavia, è importante notare che questa differenza nel valore mediano potrebbe non essere sufficientemente significativa dal punto di vista statistico, come dimostrato dall'analisi con il test U di Mann-Whitney, che non ha rilevato una differenza significativa nei punteggi tra i due gruppi ( $p=0.160$ ).

Questi risultati indicano quindi che, sebbene vi sia una tendenza verso una valutazione leggermente più positiva dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio tra i medici che prescrivono farmaci in accordo con la nota 100, non è tale da essere considerata significativa. È fondamentale evidenziare che il contesto in cui si è svolta questa analisi potrebbe essere stato influenzato da diversi fattori che non sono stati presi in considerazione nello studio. La pandemia

mondiale dovuta al coronavirus e caratterizzata da cambiamenti nel panorama sanitario e nell'organizzazione delle cure, potrebbe aver inciso sulle dinamiche di prescrizione e sulla valutazione dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio. Inoltre, un altro aspetto rilevante da considerare è che le associazioni precostituite di due o più farmaci in nota 100 sono limitate alla prescrizione da parte degli specialisti, così come il rilascio dell'esenzione per patologia. Entrambi questi aspetti potrebbero aver creato una dinamica in cui i medici di medicina generale si trovano a operare all'interno di vincoli normativi e organizzativi che limitano la loro autonomia decisionale. Di conseguenza, la valutazione dell'efficacia dell'integrazione ospedale-territorio potrebbe riflettere anche queste dinamiche complesse.

**Tabella 3.6**

		Valutazione dell'efficacia					
		1=nessun a efficacia	2	3	4	5=elevata efficacia	Totale
Prescrizione di farmaci prescrivibili secondo la nota 100	No	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	6 (100.0%)
	Si	6 (10.5%)	11 (19.3%)	24 (42.1%)	13 (22.8%)	3 (5.3%)	57 (100.0%)
Totale		8 (12.7%)	13 (20.6%)	25 (39.7%)	13 (20.6%)	4 (6.3%)	63 (100.0%)

### 3.4 CONCLUSIONI

La Nota 100 risulta ampiamente conosciuta tra i medici di medicina generale, ma la percentuale limitata di partecipanti che dichiara di conoscerne nel dettaglio il contenuto suggerisce l'opportunità di incentivare la formazione attraverso eventi formativi specifici.

Un risultato notevole è la buona adesione alle direttive della Nota 100 da parte dei medici partecipanti. La maggior parte di essi integra tutte e cinque le raccomandazioni nella propria pratica, dimostrando un impegno sostanziale nella gestione del diabete di tipo 2. Questo livello di adesione indica una consapevolezza dell'importanza delle raccomandazioni e suggerisce un'attenzione attiva alla salute dei pazienti da parte dei medici.

L'analisi ha anche rivelato che la maggioranza dei partecipanti (90,5%) prescrive farmaci in accordo con la Nota 100. Tuttavia, è interessante notare che solo la metà dei partecipanti ha riscontrato un aumento dell'autonomia nella gestione dei pazienti diabetici. Questo aspetto potrebbe essere influenzato da alcune limitazioni nel questionario, come la mancata specificità della natura della prescrizione (prima prescrizione o ripetizione di ricetta). Tuttavia, la correlazione positiva tra la prescrizione in accordo con la Nota 100 e l'aumento dell'autonomia suggerisce che la nota 100 contribuisce a una maggiore autonomia decisionale, in linea con il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) per il percorso P2. E tale osservazione viene ulteriormente supportata dal dato che i partecipanti che hanno segnalato un aumento dell'autonomia nella gestione hanno anche indicato una riduzione delle consulenze specialistiche al servizio diabetologico.

In conclusione, la Nota 100 sembra giocare un ruolo chiave nella promozione di una gestione più autonoma e mirata dei pazienti affetti da diabete di tipo 2, contribuendo così a una migliore assistenza e alla riduzione del ricorso alle consulenze specialistiche.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] 'Organizzazione Mondiale Della Sanità (OMS). "Diabetes".', <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [2] 'IDF Diabetes Atlas' <<https://diabetesatlas.org/data/en/region/3/eur.html>>.
- [3] 'Istituto Superiore Di Sanità (ISS). "Epidemiologia Del Diabete in Italia"' <<https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>>.
- [4] 'Osservatorio Salute Provincia Di Bolzano' <<https://www.provincia.bz.it/salute-benessere/osservatorio-salute/diabete-relazione-sanitaria.asp>>.
- [5] 'La pandemia del Diabete Tipo 2 e il suo impatto in Italia e nelle Regioni', *La pandemia del Diabete Tipo 2 e il suo impatto in Italia e nelle Regioni | Univadis* <<https://www.univadis.it/viewarticle/la-pandemia-del-diabete-tipo-2-e-il-suo-impatto-in-italia-e-nelle-regioni>>.
- [6] '5025-Rapporto-Arno-Diabete-2019.Pdf' <<https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>>.
- [7] Alison B. Evert and others, 'Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report', *Diabetes Care*, 42.5 (2019), 731–54 <<https://doi.org/10.2337/dci19-0014>>.
- [8] G. Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*, 2020th edn.
- [9] Jennifer B. Green and others, 'Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes', *New England Journal of Medicine*, 373.3 (2015), 232–42 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
- [10] J. Spinar and A. Smahelová, '[SAVORTIMI 53 - Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus]', *Vnitřní Lekarství*, 59.11 (2013), 1003–7.
- [11] Hertz C. Gerstein and others, 'Dulaglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Randomised, Placebo-Controlled Trial', *Lancet (London, England)*, 394.10193 (2019), 131–38 <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)>.

- [12] Steven P. Marso, Stephen C. Bain, and others, 'Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes', *The New England Journal of Medicine*, 375.19 (2016), 1834–44 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
- [13] Steven P. Marso, Gilbert H. Daniels, and others, 'Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes', *The New England Journal of Medicine*, 375.4 (2016), 311–22 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
- [14] «SIMG “Guida pratica all'uso dei farmaci ipoglicemizzanti inclusi nella nota 100 AIFA”.pdf».
- [15] Stephen D. Wiviott and others, 'Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes', *The New England Journal of Medicine*, 380.4 (2019), 347–57 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
- [16] John J. V. McMurray and others, 'The Dapagliflozin And Prevention of Adverse- Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) Trial: Baseline Characteristics', *European Journal of Heart Failure*, 21.11 (2019), 1402–11 <<https://doi.org/10.1002/ejhf.1548>>.
- [17] 'Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease | NEJM' <<https://www-nejm-org.ezproxy.unibo.it/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>> [accessed 22 July 2023].
- [18] Bruce Neal and others, 'Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes', *New England Journal of Medicine*, 377.7 (2017), 644–57 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
- [19] Bernard Zinman and others, 'Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes', *New England Journal of Medicine*, 373.22 (2015), 2117–28 <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.