

## Le news di questo numero

tratte dal sito AMD [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it)

a cura di Marco Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica  
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2011;14:143-149



### Abitudini alimentari

#### Metanalisi italiana sugli effetti benefici della dieta mediterranea

5 dicembre 2008 – Una metanalisi italiana, pubblicata sul British Medical Journal dal Dott. Francesco Sofi e coll. (Firenze), ribadisce i vantaggi sulla salute della dieta mediterranea (ricca di frutta, verdura, legumi, cereali integrali e pesce, con olio d'oliva come fonte lipidica principale).

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica degli studi prospettici di coorte che avevano valutato la relazione tra dieta mediterranea, mortalità e incidenza di patologie croniche, censendo gli archivi di PubMed, Embase, Web of Science e quello della Cochrane Central Register of Controlled Trials, dal 1966 al giugno 2008. Sono stati inclusi 12 studi di prevenzione primaria, per un totale di oltre 1.500.000 soggetti seguiti per un periodo di tempo variabile tra 3 e 18 anni. L'analisi cumulativa di otto coorti (relative a 514.816 soggetti e a 33.576 decessi) ha mostrato come un aumento di due punti in un punteggio di adesione alla dieta si associava a una riduzione significativa del rischio di mortalità (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,89 a 0,94). Un effetto vantaggioso simile è emerso nella relazione tra adesione alla dieta mediterranea e mortalità cardiovascolare (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,87 a 0,95), incidenza di neoplasie o mortalità tumorale (0,94; IC 95% da 0,92 a 0,96), e incidenza di malattie neurodegenerative quali il morbo di Parkinson e quello di Alzheimer (0,87; IC 95% da 0,80 a 0,96).

Lo studio, oltre a sottolineare i vantaggi del modello mediterraneo di alimentazione (pur nei limiti delle differenze dietetiche esistenti tra i diversi studi valutati), evidenzia la possibilità di utilizzare un punteggio per stimare l'adesione a tale dieta e per la correlazione dei suoi effetti nella prevenzione primaria di importanti patologie croniche.

BMJ. 2008;337:a1344. doi: 10.1136/bmj.a1344.

#### Consumo di carne e mortalità: vincono le carni bianche

8 giugno 2009 – L'assunzione di cibi carnei varia considerevolmente tra i vari individui, per varie ragioni, ma si ritiene che un'elevata introduzione di carni processate aumenti il rischio di mortalità da malattie croniche.

Uno studio di popolazione pubblicato sugli Archives of Internal Medicine (1) ha valutato una vasta coorte prospettica di mezzo milione di soggetti d'età compresa tra 50 e

71 anni (denominata National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study cohort), analizzando l'associazione tra le abitudini alimentari e la mortalità, complessiva e per cause specifiche. L'assunzione di cibi carnei è stata valutata per mezzo di questionari somministrati al momento dell'arruolamento. Nel corso dei 10 anni di follow-up sono stati registrati oltre 70.000 decessi, con un rischio lievemente aumentato di mortalità totale per i soggetti di entrambi i sessi nel quintile più elevato di consumo di carni rosse e processate, rispetto a quelli del quintile inferiore.

Per quanto riguarda le cause specifiche di mortalità, uomini e donne forti consumatori di carni rosse e processate hanno presentato un rischio modestamente elevato di mortalità tumorale e cardiovascolare. Entrambi i sessi hanno invece presentato un'associazione inversa tra consumo di carni bianche e mortalità tumorale o complessiva.

I dati dello studio si riferiscono prevalentemente a soggetti americani bianchi di origine non ispanica, e sono quindi applicabili con cautela alla popolazione generale per alcuni fattori confondenti (grado d'istruzione, consuetudine al fumo e stili di vita); in ogni caso, confermano quanto già noto in merito all'associazione tra elevato consumo di carne e rischio di tumori (per le amine eterocicliche e gli idrocarburi aromatici policiclici generati con la cottura ad alte temperature, e l'elevato apporto di nitrati, composti ferrosi e grassi saturi), o di malattie cardiovascolari (per gli effetti sui valori pressori e sul profilo lipidico).

Secondo gli autori, i risultati sono in accordo con le raccomandazioni dell'American Institute for Cancer Research e del World Cancer Research Fund, volte a ridurre l'assunzione di carni rosse e processate. In futuro, le ricerche dovranno concentrarsi sulla valutazione della relazione esistente tra i sottotipi di cibi carnei e le cause specifiche di mortalità.

Arch Intern Med. 2009;169(6):562-571

#### Lipidi e rischio cardiovascolare: ruolo degli zuccheri aggiunti

25 giugno 2010 – Una dieta a elevato contenuto di carboidrati si è dimostrata associata a un profilo lipidico sfavorevole dal punto di vista del rischio cardiovascolare, riducendo i livelli di colesterolo HDL e incrementando quelli di LDL e dei trigliceridi. Negli ultimi decenni, nei paesi occidentali, l'assunzione di carboidrati complessivi è aumentata sensibilmente anche per la diffusione d'impiego degli zuccheri aggiunti: dolcificanti a contenuto calorico addizionati ai cibi processati o preparati per renderli più palatabili e graditi al pubblico (zucchero di barbabietola o di canna e sciroppi ad alto contenuto di fruttosio). Mentre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) raccomanda un'assunzione di zuccheri aggiunti < 10% rispetto alle calorie totali, e l'American Heart Association (AHA) < 5%, i dati relativi alla popolazione statunitense indicano come questi carboidrati siano responsabili di oltre il 15% dell'apporto calorico globale tra i minori.

Uno studio pubblicato su JAMA dalla Dott.ssa Miriam B. Vos e coll. (Atlanta, Georgia; USA) ha valutato, in maniera originale, l'associazione tra assunzione di questa componente potenzialmente modificabile della dieta e i parametri lipidici nei 6113 adulti del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999-2006. Gli adulti hanno calcolato

il rischio aggiustato di dislipidemia utilizzando la regressione logistica nelle categorie di riferimento (assunzione di zuccheri aggiunti < 5% delle calorie totali) e in quelle a introito più elevato (5-10%; 10-17,5%; 17,5-25%; > 25%), rilevando una media pari al 15,8% dell'apporto calorico complessivo. Tra le categorie analizzate, sono stati riscontrati una riduzione progressiva dei livelli di HDL (da 58,7 a 47,7 mg/dl) e un incremento lineare di quelli di trigliceridi (da 105 a 114 mg/dl) e di LDL (solo nelle donne: da 116 a 123 mg/dl) ( $P < 0,05$  per la tendenza lineare). In particolare, la probabilità di avere bassi livelli di colesterolo HDL era maggiore del 50-300% tra i soggetti con un'assunzione di zuccheri aggiunti  $\geq 10\%$  delle calorie totali, rispetto al gruppo di riferimento, in linea con le raccomandazioni AHA.

Gli autori sottolineano come questa categoria di alimenti, a basso valore nutrizionale, rappresenti una novità della dieta occidentale degli ultimi 50-60 anni, che sta conquistando valori percentuali sempre maggiori rispetto all'apporto calorico complessivo grazie soprattutto a bevande dolcificate e snack; studi prospettici dovranno valutare se la riduzione nel consumo di zuccheri aggiunti possa modificare in senso favorevole il profilo lipidico e il rischio cardiovascolare.

JAMA 2010;303(15):1490-1497

## Consumo di carne e rischio di diabete e patologie cardiovascolari

8 ottobre 2010 – Numerose evidenze hanno posto in correlazione il consumo abituale di carne con lo sviluppo di diabete e patologie cardiovascolari (cardiopatia ischemica e ictus), tanto da influenzare le raccomandazioni relative agli apporti consigliati. Spesso, tuttavia, non vengono fatte distinzioni tra la carne lavorata e conservata e quella non processata, malgrado la presenza di differenze in termini di apporto calorico, qualità dei grassi, quantità di sodio e presenza di conservanti.

Circulation, di recente, ha pubblicato una revisione sistematica e metanalisi delle evidenze che hanno posto in relazione il consumo di carne e gli endpoint inerenti la salute. La Dott.ssa Renata Micha e coll. (Boston, Massachusetts; USA) hanno analizzato la letteratura relativa alla popolazione adulta sana, identificando 20 studi (17 di tipo prospettico e 3 caso-controllo) per un totale di oltre 1.200.000 individui, 23.000 eventi coronarici, 2200 ictus e 10.000 casi di nuova diagnosi di diabete. L'analisi dei dati ha documentato come il consumo di carni non lavorate (manzo, maiale o agnello) non risulti associato a un rischio aumentato di coronaropatie ( $n = 4$  studi; rischio relativo [RR] per una porzione da 100 g/die = 1,00; IC 95% da 0,81 a 1,23;  $p$  per l'eterogeneità = 0,36) o di diabete ( $n = 5$ ; RR = 1,16; IC 95% da 0,92 a 1,46;  $p = 0,25$ ). Per contro, l'assunzione quotidiana di 50 g/die di carni processate si associa a un aumento del 42% del rischio relativo di cardiopatia ischemica ( $n = 5$ ; IC 95% da 1,07 a 1,89;  $p = 0,04$ ) e a un incremento del 19% d'insorgenza di diabete ( $n = 7$ ; IC 95% da 1,11 a 1,27;  $p < 0,001$ ). Pochi studi hanno valutato il rischio di ictus, senza rilevare correlazioni significative. L'associazione è risultata intermedia per l'assunzione complessiva di cibi carnei.

Lo studio pone sotto accusa le carni lavorate (salsicce, salumi e insaccati), verosimilmente più nocive della carne rossa non processata per il maggior contenuto di sale e nitrati, favorenti l'ipertensione arteriosa e i processi aterosclerotici.

Viene comunque sottolineata la necessità di ulteriori studi sui possibili meccanismi d'induzione di vasculopatie e diabete legati ai vari alimenti, per stabilire i livelli di assunzione giornalieri raccomandati.

Circulation 2010;121(21):2271-2283

## Confermata l'importanza delle fibre nella dieta

12 settembre 2011 – All'assunzione di fibre vegetali con l'alimentazione sono attribuite importanti qualità in termini di riduzione del rischio di patologie cardiovascolari, diabete e alcune neoplasie, anche se le evidenze della letteratura sono relativamente modeste. Uno studio pubblicato dal Dott. Yikyung Park (Rockville, Maryland; USA) e coll. sugli Archives of Internal Medicine ha cercato di ottenere maggiori informazioni in merito agli effetti dell'apporto di fibre con la dieta sulla mortalità, complessiva e causa-specifica.

Gli autori hanno esaminato la relazione tra introduzione di fibre e mortalità nell'ambito di uno studio prospettico di coorte, l'AARP Diet and Health Study dell'NIH (National Institutes of Health). Le abitudini nutrizionali sono state valutate attraverso i dati al basale derivati dall'autocompilazione di questionari specifici, mentre i dati relativi alla mortalità sono stati recuperati da database nazionali. Su un periodo di follow-up di 9 anni sono stati identificati oltre 30.000 decessi, relativi a soggetti di entrambi i sessi. Sia nei maschi sia nelle femmine, l'assunzione quotidiana di fibre ha mostrato un'associazione significativa con una riduzione del rischio di mortalità complessiva (rischio relativo multivariato di confronto tra il quintile più elevato e quello più basso: 0,78;  $p$  per la tendenza  $< 0,001$ ).

Nello specifico, è stata osservata una riduzione della mortalità per problemi cardiovascolari, infettivi e respiratori compresa tra il 24 e il 56% per i soggetti di sesso maschile, e tra il 34 e il 59% per quelli di sesso femminile. L'effetto protettivo nei confronti della mortalità tumorale, invece, è risultato statisticamente significativo solo per gli uomini. Nell'adottare un'alimentazione ricca di fibre, si dovrebbero privilegiare quelle derivate dai cereali, le uniche risultate associate in maniera significativa a una riduzione della mortalità complessiva e causa-specifica.

Arch Intern Med 2011;171(12):1061-1068

## Caratteristiche cognitive e psicologiche del paziente diabetico

### Emotività psicologica e sopravvivenza a lungo termine dopo IMA

23 settembre 2005 – Un gruppo di ricercatori pisani (Dott.ssa Clara Carpeggiani e coll.) ha recentemente pubblicato un articolo sul ruolo svolto dagli aspetti della personalità e dalla modulazione simpato-vagale della frequenza cardiaca sulla sopravvivenza a lungo termine, a seguito di un infarto miocardico acuto (IMA).

Lo studio, pubblicato sull'European Heart Journal, è stato condotto analizzando prospetticamente gli aspetti psicologici e la variabilità della frequenza cardiaca nelle 24 ore in 246

soggetti ricoverati per IMA. I pazienti sono stati seguiti per 8 anni, registrando l'incidenza di re-infarto e di mortalità cardiaca. L'analisi ha rilevato un'associazione tra ansia/difficoltà ad affrontare i problemi con una ridotta capacità di modulazione della variabilità della frequenza cardiaca. Soprattutto, la presenza di aspetti ansiosi, di insicurezza e di bassa sensibilità emotiva sono risultati predittivi di un maggior tasso di mortalità cardiaca a 8 anni (rischio relativo di 4,18 all'analisi multivariata;  $p=0,003$ ), analogamente a quanto osservato per il tipo di IMA (Q versus non Q) e la durata della degenza. Se l'aspetto emotivo psicologico dei soggetti cardiopatici influisce sulla loro sopravvivenza, è possibile che negli individui cardiopatici e diabetici il peso dell'emotività e del profilo psicologico sia addirittura più potente.

Eur Heart J 2005; 26(16): 1612-1617

### Effetti a lungo termine della terapia insulinica intensiva sulle funzioni cognitive

3 dicembre 2007 – La diffusione dei trattamenti intensivi volti all'ottenimento di uno stretto compenso glicemico ha spesso sollevato qualche perplessità in merito all'aumento del rischio di ipoglicemie, e in particolare degli effetti che ripetuti episodi ipoglicemici possano produrre sullo sviluppo del sistema nervoso centrale dei ragazzi affetti da diabete di tipo 1.

Il noto studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), che prevedeva lo svolgimento di una serie di test cognitivi volti a valutare gli effetti del diabete e delle ipoglicemie sulle funzioni cerebrali complesse, non aveva confermato tali preoccupazioni, nell'ambito dei 6,5 anni di follow-up medio.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi all'estensione di tale follow-up, derivanti cioè dalla valutazione dei 1144 soggetti analizzati nello studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). In pratica, questi soggetti, per i quali era disponibile una valutazione al momento dell'arruolamento nel DCCT (età media: 27 anni), sono stati rivalutati con gli stessi test a distanza di un periodo medio di 18 anni.

Nel corso del periodo longitudinale di osservazione sono stati registrati i livelli di emoglobina glicata, così come la frequenza degli episodi ipoglicemici gravi (quelli che avevano causato episodi convulsivi o coma), valutandone gli effetti sui risultati ai test cognitivi dopo aggiustamento per sesso, età al momento dell'arruolamento, durata del follow-up, acuità visiva e danno sensoriale (autoriferito) legato a neuropatia periferica. Il 40% della popolazione valutata ha riferito almeno un episodio di coma ipoglicemico o di convulsioni; tuttavia, né la frequenza degli episodi ipoglicemici gravi né il tipo di terapia sono risultati associati al declino di alcun dominio cognitivo. Al contrario, sono stati i livelli più elevati di emoglobina glicata a risultare associati a un modesto declino della velocità motoria ( $p=0,001$ ) e dell'efficienza psicomotoria ( $p<0,001$ ).

Lo studio dimostrerebbe pertanto che porsi l'obiettivo di portare i valori glicemici di un ragazzo affetto da diabete di tipo 1 a livelli nel range di normalità non ha ripercussioni sfavorevoli sulle sue funzioni cognitive, sul rendimento scolastico e quindi sulla possibilità di trovare lavoro in futuro, mentre può ridurre significativamente il rischio d'insorgenza delle complicanze croniche.

N Engl J Med 2007; 356(18): 1842-1852

### Inefficaci basse dosi di aspirina nella prevenzione del deterioramento cognitivo

3 novembre 2008 – L'assunzione di aspirina a basso dosaggio non sembra avere un effetto protettivo nei confronti del deterioramento delle funzioni cognitive dell'anziano. Sono le conclusioni di un articolo apparso sul British Medical Journal, firmato dalla Dott.ssa Jackie F. Price e coll. (Edinburgo, UK) per conto del gruppo di studio AAA (the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial).

Gli autori avevano randomizzato in doppio cieco 3350 soggetti di entrambi i sessi a rischio cardiovascolare moderatamente aumentato (sulla base di una valutazione dell'indice ABI), d'età superiore a 50 anni, all'assunzione di basse dosi di aspirina (100 mg/die) oppure placebo. I partecipanti al trial sono stati valutati al momento dell'arruolamento e dopo 5 anni dalla randomizzazione, utilizzando dei punteggi cognitivi complessivi che tenevano conto delle capacità mnestiche e di quelle esecutive, così come di logica, ragionamento non verbale e flessibilità ideativa. All'arruolamento, i soggetti dei due gruppi presentavano caratteristiche simili riguardo un punteggio di proprietà di linguaggio (utilizzato come indicatore delle capacità cognitive pregresse).

All'analisi primaria in intention to treat del follow-up, non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i due gruppi, nella percentuale di soggetti che raggiungevano un punteggio cognitivo generale superiore alla mediana (rispettivamente: 32,7 vs. 34,8%; odds ratio 0,91 con IC 95% da 0,79 a 1,05;  $p=0,20$ ); non emergeva alcuna differenza neppure analizzando i punteggi medi dei test cognitivi individuali, né nella valutazione di un sottogruppo di 504 soggetti sottoposti a test cognitivi dettagliati al momento dell'arruolamento.

Gli autori affermano che non è ovviamente noto, sulla base dei risultati di questo trial, se dosi maggiori di aspirina e/o periodi di trattamento più prolungati avrebbero potuto produrre risultati differenti.

BMJ 2008;337:a1198, doi: 10.1136/bmj.a1198

### Relazione tra fluttuazioni glicemiche e performance cognitive nell'anziano con diabete di tipo 2

24 gennaio 2011 – Gli individui anziani con diabete di tipo 2 hanno maggiori probabilità di presentare deficit cognitivi, rispetto a quelli non diabetici; vari studi indicherebbero l'esistenza di una relazione tra compenso glicemico da un lato e funzioni cognitive e alterazioni strutturali encefaliche dall'altro. Il grado di controllo glicemico è funzione di due componenti: la durata e l'entità della cronica, persistente iperglicemia (ben descritta dai livelli di emoglobina glicata) e le fluttuazioni acute della glicemia giornaliera attorno al valore medio; quest'ultimo parametro è più difficile da valutare, se non con l'analisi dei pattern glicemici mediante un autocontrollo intensivo e strutturato o con sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGSM, continuous glucose monitoring systems).

Il gruppo del Prof. Giuseppe Paolisso (Napoli) ha pubblicato su Diabetes Care i risultati di uno studio che ha analizzato la relazione tra la variabilità glicemica, misurata come ampiezza media delle escursioni delle glicemie (MAGE, mean amplitude of glycemic excursions) durante CGSM

per 48 ore e le performance cognitive di 121 anziani (range di età: da 65 a 88 anni) affetti da diabete di tipo 2. Dopo aggiustamento per l'età e altri determinanti delle condizioni cognitive, valutate con l'MMSE (Mini Mental Status Examination) e con un'analisi delle funzioni esecutive e di attenzione, gli autori hanno riscontrato una correlazione significativa tra l'indice MAGE e l'MMSE ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ), e tra il MAGE e il punteggio relativo alle funzioni cognitive esaminate ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ). Tale relazione è risultata indipendente da età, sesso, BMI, indice WHR (waist-to-hip ratio), assunzione di farmaci, livello di attività fisica, pressione arteriosa, HbA1c e gli altri indici principali del controllo glicemico, basale (FPG, fasting plasma glucose) e post-prandiale (PPG, postprandial glycemia).

I risultati sembrano confermare l'importanza della variabilità glicemica, non adeguatamente rappresentata dalla misurazione dell'HbA1c, nella genesi delle complicanze del diabete; le basi fisiopatologiche di tale danno risiederebbero verosimilmente nel deterioramento provocato a livello endoteliale e tissutale dai radicali liberi dell'ossigeno (stress ossidativo), prodotti in quantità aumentata e continua nelle condizioni di brusca escursione glicemica da valori elevati a bassi, questi ultimi tipicamente associati a neuroglicopenia.

Diabetes Care 2010;33(10):2169-2174

## Rischio cardiovascolare e microalbuminuria

### Nefropatia cronica nel diabete in assenza di albuminuria: risultati dallo studio ARIC

16 marzo 2009 – La nefropatia cronica, definita dalla riduzione della filtrazione glomerulare o da un aumento dell'escrezione urinaria di albumina, si associa a un incremento del rischio cardiovascolare; in quanto fattore di rischio maggiore per le cardiovasculopatie, la National Kidney Foundation e l'American Heart Association considerano gli individui nefropatici nel gruppo d'intervento a rischio più elevato.

Il diabete mellito, principale causa d'insufficienza renale nel mondo occidentale e responsabile di oltre il 40% dei casi di nefropatia terminale, aumenta il rischio di nefropatie sia come conseguenza diretta della malattia sia per cause non collegate direttamente a essa. Malgrado nella maggior parte dei casi il danno microvascolare legato al diabete si manifesti con la presenza di microalbuminuria e di retinopatia, un terzo dei soggetti diabetici è caratterizzato da riduzione della funzione renale senza tali stigmati; in questa popolazione, non è ben noto se livelli aumentati di emoglobina glicata correlino con un aumento del rischio d'insufficienza renale cronica, e quindi se un trattamento intensivo volto alla riduzione dell'HbA1c sia in grado di rallentare tale processo.

Uno studio del Dott. Lori D. Bash (Baltimora, Maryland; USA) (1) e coll. ha valutato i livelli di HbA1c in 1871 adulti diabetici seguiti per 11 anni nell'ambito dell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, identificando una forte correlazione positiva con il rischio d'insufficienza renale cronica (definita da un tasso di filtrazione glomerulare stimato  $<60$  ml/min/1,73 mq). Rispetto a livelli di emoglobina glicata  $<6\%$ , valori dal 6 al 7%, dal 7 all'8%

e  $>8\%$  sono risultati rispettivamente associati con degli HR relativi aggiustati di 1,4 (IC 95% 0,97-1,91), di 2,5 (IC 95% 1,70-3,66) e di 3,7 (IC 95% 2,76-4,90). Malgrado il rischio di nefropatia cronica fosse più elevato nei soggetti che presentavano microalbuminuria e retinopatia (HR 1,46; IC 95% 0,80-2,65), l'associazione con livelli aumentati di HbA1c è stata osservata anche nei diabetici senza una di tali caratteristiche (HR 1,17; IC 95% 0,43-3,19) o entrambe (HR 3,51; IC 95% 1,67-7,40;  $p$  per la tendenza  $=0,004$ ).

L'iperglicemia si dimostra pertanto un importante indicatore del rischio di nefropatia cronica anche in assenza di microalbuminuria, che non può quindi bastare come metodica di screening. Un altro aspetto interessante di questo articolo è la conferma che anche livelli moderatamente elevati di HbA1c, seppur nell'ambito del target suggerito dalle principali raccomandazioni (e ribadito in seguito alla pubblicazione degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT) si associano a un aumento del rischio di danno renale.

Arch Intern Med 2008;168(22):2440-2447

## Diabete gestazionale

### Screening del GDM: lo scetticismo della US Preventive Services Task Force

22 dicembre 2008 – Il diabete gestazionale (GDM) è definito come qualsiasi grado d'intolleranza al glucosio insorto o diagnosticato per la prima volta in corso di gravidanza. Malgrado l'ADA (American Diabetes Association), l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) e la WHO (World Health Organization) raccomandino di sottoporre a screening la maggior parte delle donne in gravidanza nel periodo compreso tra la 24a e la 28a settimana gestazionale, e quelle a rischio elevato ( $>25$  anni di età, obesità marcata, GDM pregresso, familiarità per diabete, appartenenza a gruppi etnici a rischio aumentato) fin dalla prima visita antenatale, la posizione ufficiale dello USPSTF (US Preventive Services Task Force) è sempre stata più critica a tale riguardo, affermando, nel 2003, che non vi erano evidenze sufficienti a favore o contro lo screening di routine di tutte le donne gravide.

Sugli Annals of Internal Medicine è stata ora pubblicata una revisione sistematica della letteratura al riguardo, condotta dalla stessa importante agenzia statunitense per la prevenzione, che non sposta di molto le conclusioni del 2003. La ricerca non ha, infatti, evidenziato studi randomizzati e controllati che abbiano valutato direttamente i rischi e i benefici derivanti dallo screening per il GDM, mentre solo un trial randomizzato e controllato di buona qualità dimostrerebbe la riduzione del rischio di complicanze neonatali e d'ipertensione gestazionale a seguito del trattamento del GDM in una popolazione di donne identificate mediante screening. Poche anche le evidenze a favore dell'esecuzione precoce dello screening, del fatto che le crisi ipoglicemiche gravi delle madri identificate come diabetiche e sottoposte a terapia siano rare, e che la loro qualità di vita non sia influenzata sfavorevolmente dal trattamento.

Gli autori ammettono i limiti della letteratura in merito, derivanti dall'assenza di standard accettati universalmen-

te per lo screening o la diagnosi di GDM, ma sottolineano i rischi di sottoporre a valutazione tutte le pazienti, legati all'ansia generata dai risultati positivi (talvolta falsamente) dei test. Viene proposto di discutere con le donne stesse della possibilità di effettuare lo screening, valutando caso per caso, e di consigliare comunque attività fisica e un aumento ponderale moderato durante il periodo gestazionale.

Ann Intern Med 200;148(10):766-775

## Nuovi criteri diagnostici per il diabete gestazionale?

30 aprile 2010 – Le linee-guida attuali per la diagnosi di diabete gestazionale (GDM) identificano delle soglie glicemiche basate sul rischio di futura insorgenza di diabete mellito nelle madri; tali criteri, infatti, non sono stati definiti sulla base della correlazione con il rischio materno/fetale di presentare outcome gravidici sfavorevoli.

Sul numero di marzo di Diabetes Care vengono esposte le nuove raccomandazioni in proposito, dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), basate in gran parte sui risultati dello studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome). Secondo tale documento, le soglie glicemiche per porre diagnosi di GDM andrebbero abbassate, sottoponendo a screening una quota maggiore della popolazione. Lo studio HAPO, avviato nel 1999 e finanziato dai National Institutes of Health, aveva l'obiettivo di valutare l'outcome perinatale di donne con glicemie modestamente elevate, seppur non ancora diagnostiche per GDM.

Nell'ambito del trial, sono state sottoposte a test da carico orale con 75 g di glucosio (OGTT) oltre 23.000 donne nel terzo trimestre di gravidanza; la correlazione delle glicemie rilevate a digiuno e a distanza di 1 e 2 ore dall'OGTT con l'esito della gravidanza ha permesso di identificare delle soglie di glicemia rispettivamente pari a 92, 180 e 153 mg/dl (5,1; 10,0; e 8,5 mmol/l); il superamento di tali valori, proposti come nuovi criteri diagnostici per GDM, raddoppiava il rischio di outcome sfavorevoli (macrosomie fetali, nascite premature, parti cesarei e pre-eclampsia)

Con i nuovi criteri, la prevalenza di GDM nella popolazione generale sarebbe superiore al 16%, ben più elevata rispetto al 5-8% attuale. Gli autori (Dott. Boyd Metzger e coll.; Chicago, Illinois; USA) raccomandano la determinazione della glicemia basale alla prima visita pre-natale in tutte le donne a rischio elevato, nonché l'esecuzione del test di screening alla 24-28° settimana gestazionale nelle altre. La riduzione dell'iperglicemia gravidica, spesso grazie solamente alla dieta e a modificazioni dello stile di vita, è in grado di ridurre in maniera rilevante il rischio di complicanze.

Diabetes Care 2010; 33(3): 676-682

## Diabete gestazionale: stima del rischio e incremento dell'attività fisica

20 dicembre 2010 – Il diabete gestazionale (GDM, gestational diabetes mellitus) si associa a un incremento del tasso di complicanze ante- e perinatali, a un'aumentata probabilità di sviluppare diabete negli anni successivi per

la madre e a una maggior incidenza di sovrappeso, sindrome metabolica e diabete di tipo 2 nei figli. Poter stimare in maniera attendibile la probabilità d'insorgenza di GDM in una donna che desideri intraprendere una gravidanza potrebbe aiutare a fornire migliori strategie di prevenzione. Tra i fattori predittivi noti vi sono l'età avanzata della madre, il BMI pre-gravidico, la familiarità per diabete e l'aumento ponderale in fase adolescenziale.

In uno studio pubblicato dalla Dott.ssa Erica P. Gunderson e coll. (Oakland, California; USA), si è cercato di valutare l'utilità prognostica di alcuni fattori di rischio cardiometabolico prima del concepimento nel predire la probabilità di sviluppare diabete in corso di gravidanza. Gli autori hanno valutato 1164 donne non diabetiche prima della gravidanza che avevano partorito nel periodo compreso tra il 1985 e il 2006, nell'ambito dello studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). L'analisi di regressione logistica multivariata, aggiustata per etnia, età, parità, ordine di nascita e altre variabili, ha rilevato come la presenza di iperglicemia a digiuno (IFG, impaired fasting glucose; 100-125 vs. < 90 mg/dl), di iperinsulinemia basale (>15-20 vs. < 10 mcU/ml) e di bassi livelli di colesterolo HDL (< 40 vs. > 50 mg/dl) prima della gravidanza si associassero in maniera diretta con la futura comparsa di GDM, con degli OR massimi per l'IFG (4,74; IC 95% da 2,14 a 10,51) e minori per gli altri due fattori (OR rispettivamente di 2,36 e 3,07;  $p < 0,01$  per tutti i confronti). Tra le donne sovrappeso, il 26,7% di quelle con  $\geq 1$  fattore di rischio cardiometabolico pre-gravidico ha sviluppato GDM, rispetto al 7,4% di quelle con nessuno di essi, a testimoniare come le alterazioni metaboliche precedano l'insorgenza del diabete. Gli autori propongono d'includere tali analisi nelle valutazioni da proporre alle donne che manifestino l'intenzione di concepire.

Per coloro che invece hanno già sviluppato un GDM, in Canada viene proposto un metodo alternativo per aumentare l'attività fisica. Ricercatori del St. Michael's Hospital di Toronto (Dott. Howard Berger e coll.) stanno conducendo un programma che prevede la fornitura, a tali donne, di una console di gioco (Wii Sport e Wii Fit Plus) e due programmi per promuovere l'attività motoria in modo divertente, e ridurre in tal modo la glicemia e il fabbisogno insulinico. L'originale soluzione adottata è motivata anche dalle rigide condizioni climatiche del Canada, che possono ostacolare l'attività fisica all'aperto delle future mamme, sopprimendo inoltre ai problemi di tempo adottati dalla maggior parte dei pazienti a giustificazione della propria sedentarietà.

Am J Epidemiol 2010;172(10):1131-1143

## Monitoraggio glicemico continuo

### Migliore regolazione terapeutica con il monitoraggio continuo della glicemia

18 febbraio 2005 – Il numero di dicembre di Mayo Clinic Proceedings pubblica i risultati di uno studio multicentrico randomizzato e controllato, condotto dal Dott. John Mastrototaro e coll., sull'utilizzo di uno strumento per il monitoraggio continuo della glicemia (CGMS, Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic Minimed).

Lo studio ha confrontato 51 soggetti affetti da diabete di tipo 1 in monitoraggio continuo con lo strumento e 58 soggetti in auto-monitoraggio domiciliare frequente di tipo tradizionale; i due gruppi presentavano caratteristi-

che simili all'arruolamento (età 19-76 anni; HbA1c media: 9,1 versus 9,0%;  $p=0,70$ ). A distanza di 12 settimane si è osservato un miglioramento del compenso glicemico significativo ( $p<0,001$ ) e sovrapponibile nei due gruppi ( $p=0,95$ ), ma i diabetici in monitoraggio continuo presentavano una durata significativamente inferiore delle ipoglicemie ( $< \neq 60\text{mg/dl}$ ; 49,4 versus 81,0 minuti/evento;  $p=0,009$ ), dovuta a una migliore regolazione terapeutica.

L'endpoint utilizzato nello studio pare minore, e lo studio è stato finanziato dalla Medtronic stessa (della quale il Dott. Mastrototaro è vice-presidente; Greenville, North Carolina, USA). Tuttavia, come affermano gli autori, è verosimile che il monitoraggio continuo della glicemia permetta ai diabetici di rilevare un quadro glicemico più completo rispetto a quanto sia possibile ottenere con i sistemi tradizionali di prelievo intermittente, consentendo una regolazione terapeutica più fine.

Mayo Clin Proc. 2004;79(12):1521-1526

## Il monitoraggio in continuo della glicemia migliora gli outcome gravidici

5 gennaio 2009 – La macrosomia (definita da un peso neonatale  $\geq 90^\circ$  centile per sesso ed età gestazionale) complica, ancora oggi, una percentuale di gravidanze di donne affette da diabete di tipo 1 compresa tra il 49 e il 63%; tale evenienza si associa a un rischio aumentato di complicanze del parto sia materne sia infantili.

Uno studio prospettico britannico, pubblicato sul British Medical Journal dalla Dott.ssa Helen R. Murphy e coll. (Ipswich, UK), ha valutato l'efficacia del monitoraggio in continuo della glicemia in gravidanza sul compenso glicemico materno e sugli outcome gravidici. Il trial, randomizzato e controllato in aperto, ha valutato 71 donne affette da diabete di tipo 1 ( $n=46$ ) o di tipo 2: 38 di queste sono state assegnate al braccio che prevedeva il monitoraggio glicemico continuo, mentre le altre 33 a un monitoraggio standard, con una gestione sovrapponibile a quella del primo braccio per tutti gli altri aspetti.

I dati del monitoraggio in continuo della glicemia sono stati utilizzati come strumento educativo per assumere decisioni terapeutiche e modificare la posologia insulinica nelle visite periodiche, effettuate ogni 4-6 settimane. I risultati dello studio, valutati in intention-to-treat, documentano l'ottenimento di un miglior compenso glicemico (outcome principale dello studio) nelle pazienti sottoposte a monitoraggio in continuo (valori medi di HbA1c  $\pm$ DS dalla 32a alla 36a settimana gestazionale:  $5,8\% \pm 0,6$  vs.  $6,4\% \pm 0,7$ ). Anche gli outcome secondari, relativi al peso neonatale e al rischio di macrosomia, sono risultati significativamente migliori nel gruppo del braccio d'intervento rispetto a quello di controllo.

Secondo gli autori, i nuovi dispositivi di monitoraggio consentirebbero di ridurre le complicanze gravidiche grazie soprattutto a un migliore controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali, con implicazioni pratiche non solo in termini di riduzione delle complicanze del parto, ma anche di salute pubblica per la diminuzione del rischio di futura insorgenza di obesità infantile in questi bambini.

BMJ. 2008 Sep 25;337:a1680. doi: 10.1136/bmj.a1680

## Monitoraggio in continuo della glicemia più efficace tra gli adulti

9 gennaio 2009 – Secondo un articolo apparso sul New England Journal of Medicine, il monitoraggio in continuo della glicemia è in grado di migliorare il compenso glicemico degli adulti affetti da diabete di tipo 1, ma non quello dei più giovani.

Lo studio multicentrico, firmato dal Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, prevedeva la randomizzazione di 322 diabetici di tipo 1 (età  $\geq 8$  anni; HbA1c 7-10%) in terapia insulinica intensiva (mediante microinfusore o multiple iniezioni sottocute) al monitoraggio in continuo della glicemia (attraverso l'impiego di un dispositivo sottocutaneo inviante le rilevazioni a un ricevitore con modalità wireless) o a quello domiciliare tradizionale per mezzo di un glucometro. I soggetti di entrambi i gruppi erano addestrati a regolare la somministrazione insulinica sulla base delle misurazioni ottenute.

I pazienti sono stati stratificati in 3 gruppi in base all'età, e l'endpoint primario era rappresentato dalla variazione dell'emoglobina glicata a 26 settimane. Solamente i soggetti d'età  $>25$  anni hanno beneficiato in maniera significativa del monitoraggio in continuo (variazione media dell'HbA1c:  $-0,53\%$  vs.  $+0,02\%$ ; IC 95% da  $-0,71$  a  $-0,35$ ;  $p<0,001$ ), mentre non sono state registrate differenze di rilievo, tra i due gruppi di monitoraggio, nelle altre fasce d'età (differenza media tra 15-24 anni:  $0,08$  con IC 95% da  $-0,17$  a  $0,33$ ;  $p=0,52$ . Tra 8-14 anni:  $-0,13$  con IC 95% da  $-0,38$  a  $0,11$ ;  $p=0,29$ ). Nel gruppo del monitoraggio in continuo gli adulti hanno utilizzato il sensore più frequentemente rispetto ai più giovani (impiego medio  $\geq 6$  giorni nell'83% dei soggetti con almeno 25 anni d'età, vs. il 30% di quelli d'età compresa tra 15 e 24 anni e al 50% di quelli tra 8 e 14 anni). L'incidenza di ipoglicemie gravi è stata bassa, senza differenze significative tra i due sistemi di monitoraggio (con i limiti relativi alla potenza del trial per tale outcome). Non sono ben chiari i motivi della ridotta efficacia del monitoraggio in continuo tra i bambini e gli adolescenti dello studio, al di là delle differenze relative al tempo d'impiego.

N Engl J Med. 2008;359(14):1464-1476.

## L'assistenza diabetologica in ospedale

### Gestione delle iperglicemie nei pazienti ospedalizzati

20 aprile 2007 – Fino a pochi anni or sono, la presenza di iperglicemia in un paziente ospedalizzato era non solo tollerata, ma persino interpretata come semplice parafenomeno della situazione di ricovero. Negli ultimi tempi sono apparsi sempre più lavori che hanno evidenziato come una gestione attenta del compenso glicemico sia in grado di migliorare gli esiti successivamente a un infarto miocardico o a un ictus, nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici (soprattutto di cardiocirurgia), nelle unità di terapia intensiva e nelle sepsi.

Partendo dalla descrizione di un caso clinico, relativo a una paziente ricoverata per insufficienza respiratoria in una polmonite multilobare, il Dott. Silvio E. Inzucchi (New Haven, Connecticut; USA), su un numero relativamente recente del New England Journal of Medicine (1),

traccia il punto sulle evidenze attualmente disponibili circa la gestione delle iperglicemie in ospedale. Sottolinea soprattutto come i dati che descrivono una riduzione della mortalità, nei soggetti con un più stretto controllo glicemico, riguardino non solamente gli individui con un diabete noto, ma tutti quelli che presentano glicemie elevate nel corso del ricovero.

Tali dati non provano l'esistenza di un rapporto di causa-effetto tra iperglicemia e outcome peggiori (potendo rappresentare semplicemente un marker innocente di patologia critica), rendendo ancora oggetto di discussione le modalità terapeutiche più opportune e i target glicemici da perseguire.

Esistono attualmente due consensus-statements sulla gestione delle glicemie nei pazienti ospedalizzati, pronunciati dall'ADA (American Diabetes Association) (2) e dall'ACE (American College of Endocrinology) (3); come sottolinea il Dott. Inzucchi, al di là degli aspetti da chiarire, ciò che conta è che la presenza di diabete non sia più sottovalutata nei ricoveri dovuti ad altre condizioni acute.

- 1) N Engl J Med 2006;355(18):1903-1911
- 2) Diabetes Care 2005;28(Suppl. 1): S4-S36
- 3) Endocr Pract 2004;10(1):77-82

### **Consensus statement AACE/ADA sul controllo glicemico nel paziente ospedalizzato**

Settembre 2009 – I soggetti affetti da diabete presentano un rischio nettamente aumentato di essere ospedalizzati e di avere degenze prolungate, rispetto alla popolazione generale. Si stima, d'altra parte, che il 22% di tutte le giornate di ricovero nosocomiale riguardi pazienti diabetici, con costi sanitari esorbitanti e notevoli ricadute assistenziali, tra le quali l'importanza di perseguire e mantenere un adeguato compenso glicemico nel corso del ricovero. Numerose evidenze pongono infatti in correlazione l'iperglicemia dei soggetti ricoverati (con o senza diabete) con outcome sfavorevoli; per contro, solamente alcuni studi hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo (in determinati contesti) si associ a una riduzione della mortalità e a un miglioramento degli endpoint sanitari.

Negli anni scorsi, diverse società scientifiche hanno pubblicato proprie raccomandazioni sul trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera; tale argomento viene affrontato

anche negli standard di cura dell'ADA (American Diabetes Association)(1) e nella versione italiana, curata da AMD-SID (2), generalmente con la proposta di perseguire, soprattutto negli ambiti in cui sono minori le evidenze a favore di un controllo intensivo, un compenso simile a quello dei pazienti ambulatoriali. Recentemente, peraltro, alcuni studi hanno sottolineato i rischi di un atteggiamento terapeutico troppo aggressivo per i pericoli legati alle ipoglicemie. L'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) e l'ADA hanno quindi pubblicato sulle rispettive riviste ufficiali (3,4) un consensus statement contenente le loro posizioni aggiornate sul tema, con l'obiettivo fondamentale di identificare dei target glicemici ragionevoli, perseguibili e sicuri, e di descrivere i protocolli, le procedure e le modifiche da apportare ai sistemi per agevolarne l'implementazione.

Il nuovo consensus statement affronta le seguenti domande:

1. Il miglioramento del compenso glicemico fornisce vantaggi, in termini di outcome clinici, nei soggetti ricoverati con iperglicemia?
2. Quali target glicemici sono raccomandabili, nelle varie popolazioni di pazienti?
3. Quali opzioni terapeutiche sono disponibili per raggiungere tali obiettivi ottimali efficacemente e in sicurezza, nelle specifiche situazioni cliniche?
4. La gestione intraospedaliera dell'iperglicemia presenta problemi di sicurezza?
5. Di quali sistemi occorre disporre per soddisfare tali raccomandazioni?
6. Il trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera è vantaggiosa in termini di rapporto costo/efficacia?
7. Quali sono le strategie ottimali per la transizione all'assistenza extra-ospedaliera?
8. Quali sono le aree delle future ricerche?

Vengono forniti pareri aggiornati ed esaustive risposte a ognuna di tali aree, dalle quali emerge ancora una volta l'indicazione all'impiego della terapia insulinica, con target glicemici variabili secondo le condizioni cliniche affrontate.

- 1) Standards of Medical Care in Diabetes 2009 - ADA Diabetes Care 2009; 32(S1): S13-S61
- 2) Standard italiani per la cura del diabete mellito – AMD/SID
- 3) Diabetes Care 2009; 32(6): 1119-1131
- 4) Endocr Pract. 2009;15(4):353-369