

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo
mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2012;15:60-61



Nuovo position statement ADA/EASD e terapia personalizzata

Personalizzazione nella gestione del diabete di tipo 2, a partire dagli obiettivi glicemici

27 giugno 2011 – Uno degli aspetti più innovativi della medicina degli ultimi anni, così come della diabetologia, è derivato dal riconoscimento dell'importanza della personalizzazione dei trattamenti alla luce delle caratteristiche del paziente che si ha di fronte. Il primo passo in tale direzione è costituito dall'individuazione degli obiettivi della terapia, tra i quali quello lipidico, quello pressorio e, ovviamente, quello glicemico. Le società scientifiche hanno fissato, nelle proprie linee guida, dei valori specifici di emoglobina glicata (variamente restrittivi) spesso basati su studi e su dati epidemiologici datati, raccomandando genericamente la personalizzazione di tali obiettivi, ma la letteratura relativa alle modalità operative per individualizzare questi target è piuttosto scarna.

Un articolo firmato da vari esperti (tra i quali i Dott. Etie Moghissie Silvio E. Inzucchi), pubblicato sugli *Annals of Internal Medicine*, è espressamente dedicato ai fattori da prendere in considerazione stimando gli obiettivi glicemici di un dato soggetto con diabete di tipo 2. Sulla base delle evidenze scaturite dai celebri trial UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, è ormai accettato il criterio di perseguire degli obiettivi di emoglobina glicata più restrittivi nei pazienti più giovani con diabete di recente insorgenza e senza precedenti cardiovascolari, mentre è opportuno un atteggiamento più prudente in quelli con storia di diabete di lunga durata, evidenza di patologia cardiovascolare e presenza a sviluppare ipoglicemie. Il range glicemico desiderato per questi individui andrebbe tuttavia soppesato per ulteriori fattori, tra i quali l'aspettativa di vita, le complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia autonoma), le comorbidità (e quindi i farmaci assunti per altre patologie) e quegli aspetti indicati dagli autori come "psico-socio-economici". Nell'ambito di questo contesto, viene raccomandato di valutare i disturbi psicologici e cognitivi di ciascun soggetto, le capacità di autogestione, la disponibilità di un supporto assistenziale da parte dei familiari e la loro qualità della vita, nonché le disponibilità economiche (aspetto di particolare rilievo negli Stati Uniti). Il paziente deve rappresentare, pressoché costantemente, una parte attiva di tale processo, ricordando che gli obiettivi calcolati possono variare con il tempo e con il mutare della situazione clinica e psico-socio-economica di ciascun individuo.

Vengono proposti, su queste basi, obiettivi di HbA1c variabili tra 6,0 e 8,0, specificando che rappresentano dei semplici punti di vista e non la posizione ufficiale di alcuna società od organizzazione scientifica (tanto che l'articolo è pubblicato nella rubrica "Ideas and Opinions" della rivista). Non viene fatta tuttavia espressa menzione di un'eventuale personalizzazione degli obiettivi della glicemia, basale o post-prandiale, a corollario di queste raccomandazioni, magari attraverso un utilizzo razionale dell'autocontrollo glicemico.

Ann Intern Med 2011;154(8):554-559.

Salute e differenze di genere

Disparità legate al sesso nel trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei diabetici

11 aprile 2005 – Secondo una ricerca condotta dalla Dott.ssa Deborah J. Wexler e coll. (Boston, Massachusetts, USA), pubblicata su *Diabetes Care*, le donne diabetiche hanno una probabilità minore, rispetto agli uomini, di ricevere la dovuta assistenza per la correzione dei fattori di rischio di malattia coronarica (coronary heart disease, CHD). Questo dato contrasta con il fatto che la presenza di malattia diabetica annulla l'effetto protettivo legato al sesso femminile, per quanto riguarda il rischio di CHD.

I risultati provengono da uno studio trasversale multicentrico che ha analizzato le differenze legate al sesso nel trattamento di 3849 soggetti diabetici nel periodo compreso tra il 2000 e il 2003; in base a tali dati, le donne presentavano una probabilità significativamente inferiore di avere dei livelli di emoglobina glicata <7% (-16% rispetto agli uomini, nella popolazione non affetta da CHD; $p < 0,0001$). Inoltre, la probabilità di ricevere un trattamento ipocolesterolemizzante era inferiore del 18% ($p < 0,01$), e quella di essere trattate con aspirina del 37% ($p < 0,0001$). Nelle donne in terapia con statine o con farmaci antipertensivi, la probabilità di ottenimento dei target relativi (LDL <100 mg/dl; PA <130/80 mmHg) era inferiore del 25%, rispetto a quella dei soggetti di sesso maschile.

Questi dati vengono posti in relazione con il mancato beneficio da parte delle donne diabetiche dei progressi di questi ultimi 30 anni relativi alla riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare, riscontrate nei soggetti non diabetici di entrambi i sessi e negli uomini diabetici.

Diabetes Care 2005; 28: 514-520.

Durata del diabete mellito e mortalità per cardiopatia ischemica nelle donne

11 luglio 2005 – Secondo quanto dimostrato dal Dott. Steven M. Haffner, il diabete mellito comporta un rischio di coronaropatia paragonabile a quello dei pazienti non diabetici già affetti da coronaropatia. Negli ultimi anni, a fronte di una progressiva riduzione della mortalità per cardiopatia negli uomini diabetici, si è osservato il progressivo incremento della mortalità nelle donne.

Sugli *Archives of Internal Medicine* è stata recentemente pubblicata un'analisi di popolazione del Dott. S. Natarajan e coll. (New York, USA) che aveva lo scopo di valutare la relazione tra durata del diabete e mortalità per coronaropatia nei due sessi, in una popolazione di 10.871 adulti (età = 35-74 anni all'inclusione nello studio) arruolati nel National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study (dati relativi agli anni 1971-1992). Nella popolazione maschile esaminata, una storia di diabete mellito recente o di lunga durata è risultata associata a un elevato rischio di morte per cardiopatia ischemica, paragonabile al rischio dopo un infarto miocardico (tassi di mortalità rispettivamente di 13,2, 11,4 e 15,2 per 1000 persone-anno); nella popolazione femminile, un diabete mellito di lunga durata sembra invece comportare un rischio nettamente superiore rispetto a un precedente infarto (10,7 versus 7,3 per 1000 persone-anno) o a un diabete di breve durata (5,2 per 1000 persone-anno). La differenza permaneva all'analisi multivariata dopo correzione

per età, etnia, fumo, ipertensione arteriosa, livelli di colesterolo totale e BMI.

Pur con i limiti dello studio, basato su dati incompleti, non recenti e autoriferiti dai pazienti, i risultati dell'analisi identificano un sottogruppo a rischio particolarmente elevato costituito dalle donne affette da diabete mellito da ≥ 10 anni.

Arch Intern Med 2005; 165 :430-435.

Rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici: le donne ancora sfavorite

3 marzo 2006 – Il rischio relativo di sviluppare una coronaropatia fatale legata al diabete, secondo un recente articolo, sarebbe più elevato del 50% nelle donne, rispetto agli uomini. dati, pubblicati dalla Dott.ssa Rachel Huxley e coll. (Sydney, Australia) sul British Medical Journal, provengono da una metanalisi degli studi prospettici disponibili, pubblicati tra il 1966 e il 2005 e reperiti soprattutto attraverso Embase e Medline. Sono stati esclusi gli studi che fornivano stime associate per i due sessi e senza tener conto della condizione diabetica, oppure non aggiustate per l'età. Con tale metodica, sono stati identificati 37 studi per un totale di 447.064 pazienti. L'incidenza di coronaropatie fatali è risultata più elevata tra i diabetici, rispetto ai non diabetici (5,4 versus 1,6%); prendendo in considerazione solamente i soggetti diabetici, il rischio relativo è risultato maggiore tra le donne, piuttosto che tra gli uomini (3,50, IC 95% 2,70-4,53 vs. 2,06, IC 95% 1,81-2,34). Anche dopo aver escluso gli otto studi che avevano riportato un aggiustamento riferito solamente all'età, la differenza tra i sessi restava significativa, pur riducendosi (rapporto "pooled" dei rischi relativi F:M = 1,46, IC 95% 1,14-1,88).

Secondo gli autori, tale eccesso di rischio coronarico potrebbe essere legato a un profilo di rischio cardiovascolare peggiore tra i soggetti diabetici di sesso femminile, insieme forse a qualche disparità di trattamento tendente a favorire il sesso forte.

BMJ 2006; 332(7533): 73-78.

Nuovi modelli per il calcolo del rischio cardiovascolare nelle donne

18 maggio 2007 – Gli studi condotti sulla popolazione di Framingham (Massachusetts; USA) avevano consentito di selezionare un insieme di fattori di rischio la cui considerazione potesse contribuire a identificare i soggetti con maggiori probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari. Nelle donne, tuttavia, si è osservato come il 20% degli episodi coronarici si verificasse in assenza di fattori di rischio maggiori, mentre diverse pazienti non sviluppassero simili eventi pur presentando numerosi fattori di rischio. Ricerche successive avevano consentito di identificare altri parametri, potenzialmente responsabili della quota di eventi non predicibile sulla sola scorta dei fattori tradizionali.

Un numero di febbraio del JAMA (1) ha pubblicato due nuovi algoritmi per predire il rischio cardiovascolare nei soggetti di sesso femminile. Il Dott. Paul M. Ridker e coll. (Boston, Massachusetts; USA) hanno analizzato a tale scopo le 25.000 pazienti della coorte del Women's Health Study, in buona salute all'arruolamento, seguite con una mediana di follow-up di 10 anni.

Gli algoritmi, che tengono conto dei fattori tradizionali così come di nuovi elementi, sono stati sviluppati sulla base degli eventi cardiovascolari registrati in due terzi della coorte, e va-

lidati confrontando gli outcome previsti con quelli osservati nel terzo rimanente. Rispetto ai modelli di rischio usati attualmente, basati sulle linee guida dell'ATP III, i nuovi algoritmi mostrano dei miglioramenti significativi, riclassificando dal 40 al 50% delle donne della categoria di rischio intermedio nelle categorie a rischio basso o elevato, e predicendo in maniera più accurata la loro prognosi; nessun vantaggio di accuratezza, rispetto all'ATP III, nelle donne classificate invece come a basso rischio.

Dei due nuovi modelli validati, quello B (il Reynolds risk score, reperibile sul web)(2) risulta lievemente meno accurato di quello A, a scapito peraltro di una maggior semplicità d'impiego. Il modello tiene conto di età, familiarità per infarto miocardico in età precoce (<60 anni), pressione arteriosa sistolica, consuetudine al fumo, livelli di HbA1c (nelle donne diabetiche), di colesterolo HDL e totale, e di proteina C reattiva.

La notizia è stata riportata anche sul BMJ (3), nella sezione dedicata alle novità più interessanti presentate sulle altre riviste.

1) JAMA 2007;297(6):611-619.

2) www.reynoldsriskscore.org.

3) BMJ 2007; 334:390.

Piede diabetico

Validazione di un sistema classificativo per il piede diabetico

21 maggio 2007 – Nel 2004, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) e l'IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) pubblicarono delle linee-guida per la gestione del piede diabetico che comprendevano un sistema classificativo per la gravità delle infezioni. I risultati di uno studio pubblicato su Clinical Infectious Diseases sembrano ora validare tale sistema.

Secondo il Dott. Lawrence A. Lavery (Temple, Texas; USA) e coll., il piede diabetico rappresenta la causa più frequente di ospedalizzazione legata al diabete, e un caso su due andrebbe incontro a infezione: disporre di un sistema di valutazione della gravità clinica può essere d'aiuto nello stabilire la necessità e l'urgenza di ricovero, di trattamenti specifici (impiego di antibiotici, indicazioni chirurgiche, ecc.) e nel confrontare i risultati ottenuti nell'ambito di studi diversi.

La classificazione proposta (vedi Tabella) divide le lesioni in base alla presenza di segni d'infezione (secrezione purulenta, segni locali o sistemici di flogosi), alle dimensioni e all'infiltrazione locale. Questo studio longitudinale, condotto prospetticamente su 1666 soggetti diabetici (M>F), seguiti per una media di 27,2 mesi, ha messo in relazione il grado di gravità delle lesioni, attribuito a priori mediante la classificazione IDSA-IWGDF, con gli outcome specifici. Un aumento della gravità, secondo tale schema, si associava a un maggior rischio di amputazione (test del chi quadro per la tendenza: 108,0; $p<0,001$), ad amputazioni più prossimali (test chi quadro: 113,3; $p<0,001$) e alla necessità di ricovero (test chi quadro: 118,6; $p<0,001$).

Lo stesso valeva per la presenza di comorbilità quali neuropatia, arteriopatia periferica e danno articolare, mentre non è stata osservata una correlazione con l'età o il sesso. I tassi di ospedalizzazione per infezione del piede, nelle quattro categorie, erano rispettivamente pari allo 0%, al 4,2%, al 51,9% e

all'88,9%. I corrispettivi tassi di amputazione erano del 3,1%, del 2,8%, del 46,2% e dell'87,8%. Solamente i soggetti con infezioni di entità moderata o severa hanno avuto necessità di amputazioni prossimali alla cavaglia.

Tabella. La classificazione delle lesioni.

Descrizione clinica	Grado di infezione
Lesione non purulenta, o senza evidenza di flogosi	Assente
2 segni di flogosi (dolore o infiltrazione; cellulite estesa \leq 2 cm attorno all'ulcera; infezione limitata alla cute e al sottocute)	Lieve
Almeno una delle caratteristiche seguenti: cellulite >2 cm attorno all'ulcera, linfangite, infiltrazione fasciale, ascessi, gangrena o coinvolgimento muscolare, tendineo o osseo	Moderata
Evidenza di infezione locale e di tossicità sistemica (febbre, ipotensione, leucocitosi o iperazotemia)	Severa

Clin Infect Dis. 2007;44(4):562-565.

Monitoraggio della temperatura cutanea del piede nei pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione

21 marzo 2008 – Un articolo pubblicato sull'American Journal of Medicine propone il monitoraggio domiciliare della temperatura cutanea come strumento per valutare il rischio di comparsa di ulcere nei pazienti con piede diabetico a rischio elevato.

Il Prof. David G. Armstrong (Chicago, Illinois; USA) e coll. hanno condotto uno studio in singolo cieco randomizzando 225 soggetti diabetici ad alto rischio di ulcerazione a un trattamento standard o al controllo della temperatura cutanea; tutti i pazienti hanno ricevuto educazione specifica rivolta all'igiene quotidiana del piede, calzature idonee e visite di controllo periodiche. I soggetti del gruppo di trattamento attivo, in più, sono stati addestrati all'impiego di un termometro a raggi infrarossi per la registrazione della temperatura cutanea su 6 punti predefiniti del piede, due volte al giorno.

Nel caso di rilevazione di differenze di temperatura $>2^{\circ}$ C tra le aree corrispondenti dei piedi erano invitati a contattare l'équipe diabetologica e a ridurre l'attività fisica fino alla normalizzazione di tale parametro. L'analisi dei dati ha evidenziato una riduzione della probabilità di ulcerazione nei soggetti del gruppo attivo di circa due terzi (12,2% vs 4,7%; OR 3,0; IC 95% da 1,0 a 8,5; $p=0,038$), rispetto ai controlli.

Anche l'analisi di regressione del rischio proporzionale ha documentato un vantaggio significativo in termini di tempo necessario per la comparsa di ulcere, a favore del monitoraggio della temperatura cutanea ($p=0,04$). I pazienti nei quali sono comparse ulcere del piede avevano una differenza di temperatura cutanea 4,8 volte maggiore, sul sito della lesione, rispetto alle registrazioni casuali di 50 soggetti di controllo che non hanno presentato ulcerazioni ($3,50 \pm 1,0$ vs $0,74 \pm 0,05$; $p=0,001$).

Gli autori suggeriscono quindi l'adozione di tale sistema di automonitoraggio per predire il rischio di comparsa di ulcere neuropatiche al piede.

Am J Med 2007; 120:1042-1046.

Fattori predittivi d'insuccesso nel trattamento delle infezioni stafilococciche cutanee dei soggetti diabetici

30 luglio 2010 – I fattori predittivi indipendenti di un outcome sfavorevole, nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA, methicillin-resistant Staphylococcus aureus) dei soggetti diabetici, sono rappresentati dalla localizzazione in aree diverse dalle estremità inferiori, dalla presenza di vasculopatia periferica quale comorbilità e dal coinvolgimento di una flora polimicrobica.

Sono i risultati di un'analisi di tre vasti studi prospettici randomizzati di fase III e IV, presentati a Vienna dal Dott. Benjamin A. Lipsky (Seattle, Washington; USA) nell'ambito del Congresso della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie infettive. Gli studi riguardavano 845 soggetti (un terzo dei quali diabetici) trattati per infezioni cutanee e del sottocute complicate dovuta a infezioni da MRSA, mediante randomizzazione a un trattamento con linezolid (un antibatterico di sintesi appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni, attivo nei confronti dei Gram-positivi cutanei) o con l'antibiotico glicopeptidico vancomicina. La presenza di ciascuno di tali fattori predittivi raddoppiava la probabilità d'insuccesso terapeutico, definito dalla persistenza o dalla progressione di sintomi e segni clinici indicativi di un'infezione acuta alla conclusione del trial (da 6 a 28 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del farmaco dello studio). La coesistenza di una vasculopatia periferica, così frequente nei pazienti affetti da piede diabetico, è risultata associata a un aumento del rischio d'insuccesso pari a 2,3 volte, verosimilmente per le difficoltà all'arrivo e alla diffusione del farmaco nell'area interessata. Tra gli altri fattori esaminati, che non hanno dimostrato un'associazione significativa con un aumento del rischio d'insuccesso, gli autori citano il tipo d'infezione (ascesso, ulcera, cellulite o ferita chirurgica), età, sesso, peso corporeo, funzionalità renale e comorbilità cardiache.

La presenza dei fattori predittivi citati dovrebbe elevare il grado di allerta da parte dei medici, nel trattamento delle infezioni cutanee MRSA-positive dei soggetti diabetici.

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Vienna, Austria 10-13 aprile 2010.

Cellule progenitrici endoteliali del sangue cordonale nel trattamento delle ulcere diabetiche

4 aprile 2011 – Normalmente, in assenza di condizioni patologiche sottostanti, le ferite tendono a guarire rapidamente; nelle persone con diabete, spesso, si osservano invece difficoltà di cicatrizzazione attribuibili a varie cause, tra i quali una ridotta produzione di fattori di crescita e una conseguente diminuzione dei processi di rivascularizzazione. Le cellule progenitrici endoteliali derivate dal sangue del cordone ombelicale umano hanno dimostrato, su vari modelli sperimentali di ictus, infarto miocardico e vasculopatia periferica (ma non su ulcere croniche), la capacità di favorire i processi di riparazione.

Sulla base di tali presupposti, il Dr. Wonhee Suh e coll. (Gyeonggi-do, Corea del Sud) hanno effettuato un trapianto di cellule staminali cordonali su un gruppo di topi nudi diabetici con streptozotocina, cui erano state indotte lesioni cutanee scarsamente tendenti alla guarigione. I risultati dello studio, pubblicati sulla rivista Cell Transplantation, indicano come le cellule progenitrici endoteliali abbiano accelerato sensibilmente la guarigione delle ulcere, favorendo la formazione di

nuovi vasi. A livello del derma, i ricercatori hanno osservato concentrazioni nettamente superiori (rispetto a un gruppo di controllo di topi non trattati con tali cellule) di varie citochine e fattori di stimolo paracrini misurati tramite RT-PCR, quali il fattore di crescita dei cheratinociti e quello derivato dalle piastrine, responsabili del precoce stimolo mitogenico e chemiotattico esercitato su fibroblasti, cellule endoteliali e cheratinociti. Particolarmente interessante anche l'osservazione di un analogo effetto favorevole osservato con il solo mezzo di coltura di queste cellule, invece che con le cellule staminali stesse (potenzialmente produttrici di risposte immunitarie di rigetto). Lo studio, se confermato, schiude interessanti scenari applicativi all'utilizzo clinico delle cellule progenitrici cordonali delle cellule endoteliali (o anche del solo loro mezzo di coltura) nel trattamento delle ulcere croniche, comprese quelle tipiche del piede diabetico, associate a una riduzione del flusso ematico periferico e spesso resistenti ai trattamenti tradizionali.

Cell Transplant 2010;19(12):1635-1644.

Piede diabetico: onde d'urto extracorporee a confronto con l'ossigenoterapia iperbarica

25 aprile 2011 – La terapia con onde d'urto extracorporee (ESWT, extracorporeal shockwave therapy), metodica non invasiva e virtualmente priva di effetti collaterali, era stata inizialmente introdotta nella pratica clinica urologica per la cura della litiasi renale. Da circa un decennio è applicata con successo in campo ortopedico per il trattamento di numerose e comuni patologie dell'apparato muscolo-scheletrico (consolidamento delle fratture, tendinopatie), ma se ne stanno rapidamente espandendo le indicazioni anche alle lesioni dei tessuti molli e della cute. In uno studio condotto dal Dott. Ching-Jen Wang (Kaohsiung, Taiwan; Cina) e coll., tale tecnica è stata confrontata con l'ossigenoterapia iperbarica (HBOT, hyperbaric oxygen therapy) nel trattamento di 77 soggetti diabetici con ulcere croniche del piede. Nello specifico, 39 individui (44 lesioni) sono stati sottoposti a 6 trattamenti bi-settimanali con ESWT (equivalenti a una densità di flusso energetico pari a 0,23 mJ/mm², a una velocità di 4 impulsi al secondo), e altri 38 (40 lesioni) a 40 sessioni di HBOT (2,5 atmosfere assolute, per un totale di 90 minuti). Secondo gli autori, sono state osservate cicatrizzazioni complete delle ulcere nel 57% dei soggetti del primo gruppo e nel 25% del secondo ($p = 0,003$); anche i miglioramenti $\geq 50\%$ delle ulcere sono stati più frequenti nel gruppo trattato con le onde d'urto, rispetto a quelli della terapia iperbarica (rispettivamente: 32 vs. 15%; $p = 0,071$), mentre non ha presentato variazioni del quadro una quota maggiore di soggetti sottoposti a HBOT, invece che a ESWT (60 vs. 11%; $p < 0,001$). I confronti sono stati effettuati attraverso valutazioni cliniche, scintigrafie perfusionali ed esami istologici.

Alle analisi effettuate è stato osservato un più rilevante miglioramento dei tassi di perfusione tissutale con la terapia a onde d'urto, rispetto all'ossigenoterapia, insieme a un incremento dei tassi di proliferazione cellulare ($p = 0,002$) e a una riduzione dei fenomeni apoptotici. Già in precedenza l'ESWT si era dimostrata in grado di migliorare la guarigione delle ferite e delle ulcere cutanee, e di stimolare la ricrescita dei tessuti sani. Secondo gli autori, la metodica trasmetterebbe ai tessuti ischemici forze meccaniche e di tensione in grado di avviare una risposta biologica, a livello cellulare, atta a stimolare la produzione di fattori di crescita angiogenetici; si inneschereb-

be in tal modo una reazione infiammatoria in grado di incrementare la risposta perfusionale attraverso l'attivazione del microcircolo. Un altro punto di forza dell'ESWT, rispetto alla HBOT (sempre secondo gli autori), è costituito dai costi inferiori e dalla limitata disponibilità delle apparecchiature necessarie per i trattamenti iperbarici. L'esperienza fa riferimento a una popolazione limitata di soggetti e andrà validata su gruppi più vasti per confermarne l'indicazione nel trattamento del piede diabetico.

Diabetes Res Clin Pract 2011;92(2):187-193.

Allattamento e metabolismo glucidico

Allattamento esclusivo al seno come fattore protettivo per l'insorgenza di diabete nelle madri

22 novembre 2010 – L'incidenza di diabete di tipo 2 sembra significativamente maggiore tra le madri che non avevano allattato al seno, al termine delle loro gravidanze, rispetto a coloro che avevano allattato. Sono le conclusioni di uno studio condotto dalla Prof.ssa Eleanor Bimla Schwarz (Pittsburgh, Pennsylvania; USA) e coll., pubblicato sull'*American Journal of Medicine*. Mentre è ampiamente noto come dieta e attività fisica influenzino il rischio di sviluppare sovrappeso e diabete, solo raramente si pensa all'allattamento come fattore in grado d'influenzare il rischio d'insorgenza di tali patologie. Vari studi hanno documentato come l'allattamento sia in grado di migliorare il metabolismo dei glucidi e dei lipidi, riducendo l'insulino-resistenza, mentre scarseggiano informazioni in merito al contributo della sua entità, durata ed esclusività nel prevenire il diabete. Ancora oggi, meno del 15% delle madri statunitensi allatta esclusivamente al seno per 6 mesi, secondo quanto raccomandato.

Lo studio, di tipo osservazionale e retrospettivo, basato su 2233 donne arruolate nello studio RRISK (range di età: 40-78 anni; 20% di etnia afro-americana, e 18% latina), ha evidenziato un'incidenza di diabete nettamente aumentata tra le madri che non avevano allattato (odds ratio [OR] 1,52; IC 95% da 1,11 a 2,10), rispetto a quelle che avevano allattato per almeno 1 mese. Per contro, le donne che avevano allattato al seno tutti i loro figli per almeno 1 mese non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di sviluppare diabete rispetto alle nullipare (OR 1,01; IC 95% da 0,56 a 1,81). Le differenze si sono confermate anche dopo aggiustamento per età, etnia, livello di attività fisica, parità, familiarità per diabete, livello d'istruzione, BMI e consuetudine al fumo o all'alcol. Tra i limiti dello studio va considerato il disegno osservazionale, per la possibilità di fattori confondenti residui e d'imprecisioni nella raccolta dei dati dalle madri (tramite questionari o interviste), e la mancanza d'informazioni sul livello di obesità e d'insulino-resistenza delle donne all'epoca della gravidanza. I risultati forniscono comunque un ulteriore buon motivo per incoraggiare le madri ad allattare i propri figli, almeno nei primi mesi, traendone vantaggio entrambi gli organismi. Inoltre, sottolineano l'importanza di raccogliere informazioni sulle gravidanze pregresse e sull'allattamento, volendo valutare il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 nella popolazione femminile.

Am J Med 2010;123:863.e1-863.e6.

Diabete gestazionale

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 espone 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^a 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.

Educazione di gruppo

Educazione diabetologica di gruppo: analisi dei costi e dell'efficacia

15 ottobre 2010 – Tutte le linee-guida e gli algoritmi per il trattamento del diabete pongono in prima linea le raccomandazioni relative alla dieta, all'attività fisica e alle modificazioni dello stile di vita, da sole o in associazione con l'uso di farmaci quali la metformina. La diffusione del diabete, con il suo massiccio impatto sull'utilizzo delle risorse sanitarie, ha indotto molti paesi a incaricare della gestione iniziale del problema i servizi sanitari di base. Nel Regno Unito, in particolare, è esplicitamente affermato che debbano essere i gruppi dei medici di medicina generale a farsi carico dei programmi di educazione strutturata, per le persone con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi.

Un articolo pubblicato di recente sul British Medical Journal (1) riporta un'analisi economica di uno dei primi programmi a essere stati sviluppati e validati per questo scopo, il DESMOND (Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed). Tale intervento, predisposto dal National Institute for Health and Clinical Excellence e attualmente diffuso in vari centri dell'Inghilterra e della Scozia, prevede sei ore di educazione strutturata di gruppo su alimentazione, attività fisica e fattori di rischio cardiovascolari nell'ambito di una giornata, o di due mezzogiornate. Secondo tale analisi, condotta dal Dott. M. Gillett (Sheffield, Regno Unito) e coll., il costo dell'erogazione del programma oscilla tra 76 e 203 sterline [circa tra 120 e 322 euro] a paziente, e quello stimato per ogni anno di vita guadagnata aggiustato per la qualità (QALY, quality adjusted life year) tra 2092 e 5387 sterline (nettamente al di sotto della soglia di accettabilità, fissata dai politici britannici in 20.000 sterline per anno QALY). Secondo tali stime, la probabilità di efficacia di questo programma educativo è compresa tra il 66 e il 70%, anche ipotizzando che i benefici indotti dai consigli educazionali vadano perduti a distanza di un anno dall'intervento. I maggiori benefici deriverebbero dalla riduzione del rischio cardiovascolare associata alla riduzione del fumo e al miglioramento del profilo lipidico.

Esistono pochi studi sull'utilità dell'educazione diabetologica di gruppo, e meno ancora che abbiano condotto un'analisi relativa al rapporto costo-efficacia di simili approcci. In precedenza, un articolo pubblicato sulla stessa rivista (2) aveva dimostrato l'utilità del programma DESMOND in termini di riduzione del peso, incremento dell'attività fisica, cessazione del fumo, depressione del tono dell'umore, assunzione delle terapie, incidenza di complicanze e mortalità, rispetto all'assistenza convenzionale; non erano invece risultate significative le differenze in termini di emoglobina glicata. Secondo gli autori, i sensibili miglioramenti dell'HbA1c ottenuti nei primi mesi successivi alla diagnosi di diabete, sia tra i partecipanti alle sessioni di educazione di gruppo sia tra le persone assistite in maniera standard, potrebbero aver mascherato gli effetti dell'intervento su questo aspetto, potenzialmente vantaggiosi più a lungo termine.

1) BMJ 2010;341:c4093. doi: 10.1136/bmj.c4093.

2) BMJ 2008;336(7642):491-5.

Anemia e malattia renale

Anemia da insufficienza renale cronica e farmaci stimolanti l'eritropoiesi

23 luglio 2010 – L'anemia è una complicanza frequente dell'insufficienza renale cronica, legata in parte a una ridotta sintesi di eritropoietina. Tale complicanza, a sua volta, si associa a un aumento del rischio cardiovascolare e di eventi renali, per lo meno nei pazienti con nefropatia legata a diabete di tipo 2. In passato, diversi studi avevano valutato l'utilità della terapia con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (eritropoietina alfa e beta, darbepoietina) nel migliorare la qualità della vita e la mortalità, parallelamente all'aumento dei livelli di emoglobina; tali studi hanno fornito risultati complessivamente deludenti, evidenziando una riduzione del fabbisogno trasfusionale a scapito di un'aumentata incidenza di ipertensione ed eventi vascolari. Relativamente all'insufficienza renale cronica nei pazienti diabetici, lo studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), pubblicato sul New England Journal of Medicine alla fine del 2009 (1), firmato dal Dott. Marc A.

Pfeffer (Boston, Massachusetts; USA) e coll., aveva documentato come la terapia con darbepoetina alfa non riducesse la mortalità o il tasso di eventi cardiaci, associandosi peraltro a un incremento del rischio di ictus e inducendo gli autori ad affermare che i rischi del trattamento superavano i benefici, nella maggior parte dei casi.

Alcune settimane fa sono stati pubblicati sugli *Annals of Internal Medicine* i risultati di una nuova revisione sistematica della letteratura sull'argomento, aggiornata sulla base di nuovi studi randomizzati pubblicati negli ultimi tempi. Gli autori (Dott.ssa Suetonia C. Palmer e coll.) (2) hanno identificato 27 trial, per un totale di 10.452 soggetti affetti da anemia e insufficienza renale cronica. Livelli target più elevati di emoglobina (da 12 a 15 g/l, rispetto a un range compreso tra 9,5 e 11,5 g/l) sono risultati associati a un aumento del rischio di ictus (rischio relativo [RR] 1,51; IC 95% da 1,03 a 2,21), ipertensione arteriosa (RR 1,67; IC 95% da 1,31 a 2,12) e trombotosi dell'accesso venoso (RR 1,33; IC 95% da 1,16 a 1,53), in assenza di differenze significative in termini di mortalità (RR 1,09; IC 95% da 0,99 a 1,20), gravi eventi cardiovascolari (RR 1,15; IC 95% da 0,98 a 1,33) o nefropatia terminale (RR 1,08; IC 95% da 0,97 a 1,20). Gli effetti del trattamento sono stati confermati per tutti gli stadi d'insufficienza renale cronica. Pur in assenza di certezze sui meccanismi responsabili della tossicità, i dati disponibili sottolineano lo sfavorevole rapporto rischi/benefici dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nell'anemia da insufficienza renale cronica (analogamente a quanto già evidenziato nelle anemie dei pazienti oncologici), specialmente perseguendo livelli di emoglobina > 11,5 g/l.

1) *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-2032.

2) *Ann Intern Med* 2010;153(1):23-33.

Terapia con ESA nella nefropatia diabetica: importanza della risposta eritropoietica iniziale

19 novembre 2010 – È stato documentato come i farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA, erythropoiesis-stimulating agents) siano in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale e di migliorare la qualità della vita, nei soggetti gravemente anemici affetti da nefropatia terminale. Più dubbi sono i benefici di tale trattamento nei pazienti con insufficienza renale cronica senza necessità di dialisi e con anemia moderata, dove vi è il

timore che i rischi associati all'impiego di tali sostanze possano superare i vantaggi legati all'incremento dei livelli di emoglobina. Le linee guida consigliano di trattare tali pazienti con ESA, raccomandando di non superare dei valori target di emoglobina fissati generalmente attorno a 12,5-13 g/dl. In questa popolazione, l'anemia è stata associata a un incremento del rischio di mortalità e di complicanze; peraltro, anche una ridotta risposta eritropoietica a queste molecole è risultata associarsi a un aumento del rischio di outcome avversi. Gli studi esistenti non sono però in grado di dimostrare se tali effetti sfavorevoli siano legati a patologie sottostanti più gravi o all'impiego di dosi maggiori di ESA, dal momento che lo sforzo compiuto dai curanti è comunque quello di raggiungere i livelli target raccomandati.

Un recente studio, pubblicato dal Dott. Scott D. Solomon (Boston, Massachusetts; USA) e coll., ha utilizzato i dati dello studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) per valutare la relazione esistente tra risposta iniziale alla terapia con darbepoetina alfa (dopo la somministrazione di due dosi, regolate in base al peso), dose del farmaco, livelli raggiunti di emoglobina a 4 settimane e outcome dei pazienti. Lo studio, condotto su 1872 soggetti affetti da anemia, diabete e nefropatia cronica senza necessità di dialisi, non aveva riscontrato alcuna riduzione del rischio di eventi renali o cardiovascolari legata al trattamento dello studio, rispetto al placebo, documentando invece un rischio di ictus quasi raddoppiato.

I pazienti con una risposta iniziale insoddisfacente al trattamento con darbepoetina (quelli cioè con una variazione dei livelli di emoglobina nel quartile inferiore delle risposte ottenute dopo due somministrazioni), oltre a presentare una peggiore risposta emoglobinica dopo 12 settimane e nel corso del follow-up, hanno mostrato il maggior rischio successivo di eventi cardiovascolari (HR aggiustato: 1,31; IC 95% da 1,09 a 1,59) e di mortalità (HR aggiustato: 1,41; IC 95% da 1,12 a 1,78; $p < 0,001$ per tutti i confronti). I dati dello studio non consentono di stabilire se l'outcome peggiore sia legato alle dosi maggiori utilizzate o a fattori intrinseci correlati alle patologie di questi soggetti, né sono generalizzabili ad altre popolazioni di individui nefropatici. Gli autori, tuttavia, sollevano il dubbio se non sia più importante tener conto della risposta eritropoietica iniziale dei pazienti, piuttosto che del semplice target di emoglobina da ottenere, nella valutazione del profilo di rischio cardiovascolare.

N Engl J Med 2010; 363:1146-1155.

Le immagini di copertina sono tratte dalla mostra fotografica *Con gli occhi di un bambino* presentata nell'aprile del 2008 al Palazzo della Cancelleria, a Roma.

Un viaggio negli angoli più remoti della Terra, tra popolazioni immortalate da fotografi di fama internazionale, oggi sfruttate dagli interessi delle multinazionali e colpite ogni giorno nel loro patrimonio più grande, il territorio. Proprio in quegli angoli della terra giungono, grazie anche al sostegno dell'Otto per Mille, molti sacerdoti a portare aiuto concreto e a coltivare semi di speranza. La novità della mostra che presentiamo è il ribaltamento dello sguardo: non fotografi esperti, ma sono proprio i bambini a fissare i volti, le abitudini, la povertà e le speranze. Tra gli indios Yanomami dell'Amazzonia, gli abitanti della valle nepalese del Mustang, tra gli autoctoni delle isole Trobriand in Papua Nuova Guinea e quelli delle leggendarie Montagne Nuba, in Sudan: un reportage realizzato con macchinette usa e getta, nel corso di 24 ore, senza studi né preparazione, solo attraverso gli occhi di un bambino.

Per gentile concessione della Fondazione Ente dello Spettacolo.