

Le news di queste numero tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SCDU Endocrinologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2013;16:388-394



Diabete e infezioni

Alterazioni glicemiche secondarie a terapia antibiotica nell'anziano

28 aprile 2006 – Il New England Journal of Medicine ha da poco pubblicato un articolo del Dott. David N. Juurlink e coll. (Toronto, Ontario, Canada) che ha indagato, attraverso due studi di popolazione, la prevalenza delle alterazioni glicemiche conseguenti all'assunzione di una terapia antibiotica a vasto spettro nei soggetti ultra sessantacinquenni.

Nel primo dei due studi gli autori hanno valutato i pazienti ospedalizzati per ipoglicemia a seguito di un precedente trattamento antibiotico con macrolidi, cefalosporine di seconda generazione o chinolonici per le vie respiratorie (gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina o ciprofloxacina); nel secondo, quelli ricoverati per iperglicemia. Per ogni caso, sono stati identificati fino a 5 controlli appaiati per età, sesso, presenza o assenza di diabete e durata del trattamento antibiotico. Nell'arco di 2 anni sono stati identificati 788 soggetti che avevano manifestato iperglicemia entro 30 giorni dal trattamento antibiotico, e 470 con un ricovero per ipoglicemia. Rispetto ai macrolidi, la gatifloxacina è risultata associata a un rischio aumentato sia di ipoglicemia (odds ratio aggiustato: 4,3; IC 95 da 2,9 a 6,3), sia (soprattutto) di iperglicemia (OR aggiustato: 16,7; IC 95% da 10,4 a 26,8), indipendentemente dalla presenza di diabete; anche la levofloxacina è risultata associata a un modesto aumento del rischio di ipoglicemia (OR aggiustato: 1,5; IC 95% da 1,2 a 2,0), mentre l'assunzione di moxifloxacina, ciprofloxacina e delle cefalosporine non ha evidenziato rischi simili.

Gli autori invitano alla prudenza nella prescrizione della gatifloxacina, un chinolonico che non sembra offrire vantaggi significativi rispetto alle altre molecole della stessa categoria, ma che è gravato da un rischio elevato di alterazioni del metabolismo glicemico.

N Engl J Med 2006; 354: 1652-1361.

Infezioni invasive da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

18 gennaio 2008 – Quelle da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (SAMR) sono le infezioni della cute e dei tessuti molli di osservazione più frequente nei reparti di terapia intensiva degli Stati Uniti, e sono ovviamente anche coinvolte nelle infezioni del piede diabetico.

Considerata la loro potenziale gravità (in termini di durata della degenza, rischio di mortalità e costi associati), i centri d'igiene monitorano con estrema attenzione l'evoluzione della loro epidemiologia. Uno studio recente, pubblicato sul JAMA da alcuni ricercatori dei CDC (Centers for Disease Control and Prevention) di Atlanta (Georgia, USA), ha

valutato l'incidenza e la distribuzione delle infezioni invasive da SAMR nel 2005 presso 9 comunità degli Stati Uniti, partecipanti al programma Active Bacterial Core surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network.

Sulla base di tali dati, la Dott.ssa Monina R. Klevens e coll. hanno stimato un'incidenza di oltre 94.000 casi di infezione invasiva da SAMR sul territorio nazionale per l'anno in questione (per un tasso d'incidenza standardizzato di 31,8 per 100.000; intervallo stimato: 24,4-35,2), associati a 18.650 decessi (tasso di mortalità standardizzato: 6,3 per 100.000; intervallo stimato 3,3-7,5). Nel 26,6% dei casi le infezioni sarebbero insorte in ambiente ospedaliero, e spesso in soggetti privi di evidenti fattori di rischio, anche se sarebbero state più frequenti tra gli ultrasessantacinquenni (127,7 per 100.000; intervallo stimato 92,6-156,9), i neri (66,5 per 100.000; intervallo stimato 43,5-63,1) e i soggetti di sesso maschile (37,5 per 100.000; intervallo stimato 26,8-39,5).

Sebbene la mortalità calcolata non rappresenti naturalmente quella provocata dall'infezione (ma solo i casi in cui vi è stata un'associazione tra infezione e decesso), il problema secondo i ricercatori è rilevante, e non sarebbe unicamente confinato ai reparti di terapia intensiva.

JAMA 2007; 298(15): 1763-1771.

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-positivo dei soggetti diabetici.

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

Variabilità glicemia, diabete e anziano

Prevenire la variabilità glicemica

30 giugno 2008 – Le alterazioni glicemiche del diabete comprendono l'iperglicemia cronica prolungata e le fluttuazioni in acuto del glucosio. Valide evidenze riconoscono, oggi, gli effetti deleteri di una prolungata esposizione all'iperglicemia cronica, che favorisce un'eccessiva glicazione delle proteine e la generazione di stress ossidativo; meno documentato è invece il ruolo dell'eccessiva variabilità glicemica.

I Dott. Louise Monnier e Claude Colette (Montpellier, Francia) hanno da poco pubblicato su *Diabetes Care*⁽¹⁾ una review su tale argomento, esaminando le molte ragioni attraverso le quali le fluttuazioni glicemiche acute, verso valori elevati (nel periodo post-prandiale) o bassi (in quello inter-prandiale), potrebbero generare stress ossidativo. Raccomandano quindi fortemente una strategia antidiabetica globale che miri a ridurre al minimo le diverse componenti disglycemiche (A1C, glicemia a digiuno e post-prandiale, variabilità glicemica).

Tutti i farmaci agenti sulle escursioni post-prandiali del glucosio plasmatico sembrano particolarmente interessanti ai fini del controllo dell'instabilità glicemica, con particolare attenzione alle molecole emergenti (come gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori della DPP-IV, che agiscono attraverso l'inibizione dell'incresina).

Gli autori, pertanto, sostengono che la variabilità glicemica dovrebbe rappresentare uno degli obiettivi del trattamento dei disturbi metabolici a cui vanno incontro i soggetti diabetici, e propongono quale obiettivo per l'ampiezza media delle escursioni della glicemia (MAGE, mean amplitude of glycemic excursions) 40 mg/dl, pur sostenendo la necessità di indagini ulteriori per definire degli standard in questo ambito.

Diabetes Care 2008; 31(S2): S150-S154.

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, valu-

tate 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, post-prandial 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.

Eterogeneità clinica dei soggetti anziani con diabete di tipo 2

14 settembre 2012 – Obiettivo fondamentale della gestione del diabete di tipo 2 è prevenire le complicanze di malattia, contrastando il peggioramento di quelle già insorte. Per questo, le persone con diabete devono operare su vari fronti modificando il proprio stile di vita, assumendo vari farmaci e adottando comportamenti autogestionali appropriati, duraturi e impegnativi. L'efficacia di tali sforzi dipende dalle abilità degli individui di prolungare nel tempo questi interventi, e dal fatto che la quantità di vita residua sia sufficiente a permettere l'espressione dei potenziali benefici.

Malgrado la popolazione generale dei paesi occidentali abbia un'età media sempre più avanzata, molti studi clinici hanno escluso l'arruolamento delle persone diabetiche anziane, specialmente quelle con comorbidità o limitazioni funzionali, per cui non è chiaro fino a che punto le linee guida esistenti e i target di trattamento raccomandati debbano essere applicati in questa categoria di individui. Molto spesso, inoltre, l'aspettativa di vita ridotta, rispetto a quella dei soggetti adulti, fa sì che il diabete nella terza età sia affrontato con eccessiva prudenza, anche in conseguenza dei messaggi emersi dai noti studi ACCORD, ADVANCE e VADT.

Uno studio della Dott.ssa Christine T. Cigolle (Ann Arbor, Michigan - USA) e coll., pubblicato sul *Journal of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, dimostra, tuttavia, che considerare tout-court come fragile la categoria dei soggetti anziani costituisce un pregiudizio ingannevole. Gli autori hanno indagato la mortalità di un campione della popolazione statunitense costituito da circa 3500 soggetti, rappresentativi di oltre 13 milioni di adulti. Le persone dello studio, valutate attraverso la compilazione di questionari distribuiti nell'ambito dell'Health and Retirement Study 2003-2008, erano state suddivise a priori in tre categorie: 1) soggetti relativamente sani; 2) soggetti con caratteristiche tali da rendere difficoltosa l'autogestione del diabete; e 3) soggetti in condizioni cliniche mediocri (demenza, dipendenza in almeno due aspetti della vita quotidiana, residenza in strutture di lungodegenza).

Obiettivo della ricerca era valutare se determinate caratteristiche individuali (età, fattori sociodemografici, comorbidità, complicanze del diabete) fossero predittive della mortalità a breve termine. L'analisi della sopravvivenza e i modelli

dei rischi proporzionali di Cox hanno rivelato che anche tra gli individui con plurime comorbidità e/o residenti presso strutture per anziani è osservabile un tasso elevato di sopravvivenza a 5 anni, superiore al 50% (con l'eccezione delle persone d'età >76 anni in condizioni mediocri). Tale risultato indica come anche questa categoria di persone possa trarre beneficio da interventi volti a prevenire o rallentare complicanze quali la retinopatia, la neuropatia, alterazioni renali o del circolo ematico. In effetti, contrastare queste complicanze può prevenire eventi quali gli ictus o le cadute, in grado di determinare un importante peggioramento della qualità e dell'aspettativa di vita residua.

Gli autori, sulla base dei risultati ottenuti, sottolineano come vi sia l'importante necessità di allargare agli ultra-sessantacinquenni la partecipazione ai trial clinici sul trattamento del diabete, anche in presenza di comorbidità. Lo studio, inoltre, ci ricorda come la gestione del diabete nell'anziano debba tener conto di molteplici aspetti, trattandosi di una categoria d'individui fortemente eterogenea. In questo contesto, la qualità di cure ottimale per i soggetti in condizioni cliniche complesse deve essere ancora definita.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012; 67(12): 1313-1320.

Iperglicemia 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.

Rischi e benefici dello stretto compenso glicemico nel paziente acuto: una metanalisi

1 dicembre 2008 – Negli ultimi anni, sempre maggiori evidenze hanno sottolineato l'importanza di ottenere un compenso glicemico più stretto possibile nei pazienti acuti ospedalizzati.

Una recente metanalisi, pubblicata dalla Dott.ssa Renda Soylemez Wiener e coll. (Hanover, New Hampshire, USA) sul *Journal of the American Medical Association*⁽¹⁾ rimette tutto in discussione: secondo l'articolo, uno stretto compenso glicemico non si assocerebbe a una riduzione significativa della mortalità intraospedaliera, a scapito invece di una maggiore incidenza di episodi ipoglicemici. Gli autori hanno analizzato diverse banche dati (Medline dal 1950 al 2008, la Cochrane Library, i registri degli studi clinici e gli atti congressuali dell'American Thoracic Society [2001-2008] e della Society of Critical Care Medicine [2004-2008]), individuando 34 studi randomizzati che avevano confrontato gli outcome di oltre 8000 soggetti adulti ricoverati presso Unità di Terapia Intensiva (UTI) e trattati in maniera aggressiva vs. standard, relativamente al compenso glicemico. La mortalità complessiva non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi (rispettivamente: 21,6% vs. 23,3%; RR 0,93; IC 95% 0,85-1,03), e i risultati non differivano analizzando per sottogruppi i soggetti in base al target glicemico o al contesto ospedaliero (UTI mediche o chirurgiche). L'unico vantaggio dimostrato era una riduzione significativa del rischio di sepsi, per lo meno nei soggetti ricoverati presso UTI chirurgiche (4,6% vs. 8,4%; RR 0,54; IC 95% 0,38-0,76), a scapito di un aumento del rischio di ipoglicemie, definite da livelli glicemici $\leq 40\text{mg/dl}$ (13,7% vs. 2,5%; RR 5,13; IC 95% 4,09-6,43).

Tra i limiti della metanalisi, l'impiego di pool di dati provenienti da studi anche di piccole dimensioni (10 soggetti), l'assenza del doppio cieco e la scarsa potenza per rilevare piccole differenze di outcome.

Nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, i Dott. Simon Finfer e Anthony Delaney (Sydney, Australia)⁽²⁾ sottolineano la necessità di definire degli standard qualitativi per lo stretto compenso glicemico e di identificare dei metodi affidabili per un monitoraggio accurato e frequente della glicemia nelle UTI, nonché di condurre degli studi multicentrici adeguati per definire la reale utilità di perseguire obiettivi di glicemia vicini alla norma. Al momento, secondo i due autori, non è possibile definire né giusto né sbagliato cercare di ottenere un compenso glicemico stretto.

1. JAMA 2008; 300(8): 933-944.
2. JAMA 2008; 300(8): 963-965.

Consensus statement AACE/ADA sul controllo glicemico nel paziente ospedalizzato

21 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 sfavore-

voli; 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:

Il miglioramento del compenso glicemico fornisce vantaggi in termini di outcome clinici, nei soggetti ricoverati con iperglicemia?

Quali target glicemici sono raccomandabili, nelle varie popolazioni di pazienti?

Quali opzioni terapeutiche sono disponibili per raggiungere tali obiettivi ottimali efficacemente e in sicurezza, nelle specifiche situazioni cliniche?

La gestione intraospedaliera dell'iperglicemia presenta problemi di sicurezza?

Di quali sistemi occorre disporre per soddisfare tali raccomandazioni?

Il trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera è vantaggiosa in termini di rapporto costo/efficacia?

Quali sono le strategie ottimali per la transizione all'assistenza extraospedaliera?

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.

Gestione dell'iperglicemia in ospedale: rischi, benefici e linee-guida

9 aprile 2012 – Fino al 40% dei soggetti ospedalizzati presenta livelli glicemici elevati, per la presenza di diabete mellito (noto o sconosciuto prima del ricovero) o per "iperglicemia da stress" transitoria derivante da situazioni acute, o dalle terapie attuate. Nei pazienti non in condizioni critiche l'iperglicemia si associa a una durata di degenza prolungata, a un'incidenza più elevata d'infezioni, a maggiori disabilità dopo la dimissione e a una mortalità aumentata.

Un numero recente del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism dedica ampio spazio alla gestione dell'iperglicemia in ospedale, a partire da una linea-guida di con-

senso emanata da un nutrito gruppo di società scientifiche: Endocrine Society, American Diabetes Association, American Heart Association, American Association of Diabetic Educators, European Society of Endocrinology e Society of Hospital Medicine⁽¹⁾. Questa linea-guida, che riprende per gran parte i temi trattati da un analogo documento emanato dall'American Association of Clinical Endocrinologists nel 2009 (già precedentemente commentato dalle pagine di questo sito)⁽²⁾, riassume le attuali evidenze di buona pratica clinica per la gestione dell'iperglicemia nei soggetti ospedalizzati non in reparti di terapia intensiva, ed è accompagnato da una revisione sistematica e linea-guida sull'argomento⁽³⁾, nonché da una guida rivolta ai pazienti⁽⁴⁾.

Nella metanalisi, relativa a 19 studi (10 osservazionali e 9 randomizzati), viene dimostrato che un controllo glicemico intensivo della glicemia non si associa a una riduzione significativa del rischio di mortalità, infarto del miocardio o ictus, con la tendenza verso un incremento del rischio di ipoglicemie (rischio relativo [RR] 1,58; IC 95% da 0,97 a 2,57); è tuttavia rilevabile un'associazione con una riduzione del rischio d'infezioni (RR 0,41; IC 95% da 0,21 a 0,77), soprattutto nei contesti chirurgici. Sia per la metanalisi, sia per la linea-guida, viene sottolineato come la qualità delle evidenze sia "bassa" o "molto bassa". Tra le raccomandazioni chiave della linea-guida viene ribadita l'indicazione alla terapia insulinica, al monitoraggio glicemico (4 volte/die) nei soggetti in nutrizione artificiale o in terapia steroidea (anche con i sistemi POC, point-of-care) e a evitare gli schemi insulinici "al bisogno". Come obiettivi glicemici vengono proposte glicemie pre-prandiali <140 mg/dl (con glicemie random < 180 mg/dl); viene inoltre sottolineata l'importanza del coinvolgimento del nutrizionista, e di dimettere il paziente con chiare indicazioni per la gestione glicemica extraospedaliera.

Sempre sul tema del controllo glicemico ospedaliero di soggetti non in condizioni critiche, un articolo del Dott. Daniel J Rubin e coll. (Philadelphia, Pennsylvania; USA)⁽⁵⁾, pubblicato su Diabetes Care qualche mese prima, segnalava come il rischio di ipoglicemie si riducesse sensibilmente con l'utilizzo di quantità d'insulina inferiori a 0,6 U/kg, indipendentemente dal tipo di formulazione utilizzata (ma con la tendenza verso un incremento del rischio nei soggetti in terapia con insulina NPH).

1. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 16-38.
2. Infodiabetes, 21 settembre 2009.
3. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 49-58.
4. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 27A-28A.
5. Diabetes Care. 2011; 34(8): 1723-1728..

Terapia insulinica nel paziente ospedalizzato: basal-bolus vs. basal-plus

31 maggio 2013 – Nei pazienti ospedalizzati, il mantenimento di un compenso glicemico accettabile riduce le complicanze legate al ricovero e la durata della degenza. A tale scopo, le linee-guida raccomandano generalmente l'adozione di schemi di terapia insulinica basal-bolus (insulina basale una volta al giorno + insulina rapida ai pasti). In molti reparti, tuttavia, vi è riluttanza nell'adozione sistematica di tali schemi, per la loro maggiore complessità e il timore di ipoglicemie.

Uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di quattro schemi di trattamento insulinico: a) terapia insulinica unicamente al bisogno con insulina rapida (sliding-scale); b) basal-bolus; c) basal-plus (insulina basale + dosi correttive di insulina rapida ai pasti, al bisogno).

Il Dott. Guillermo E. Umpierrez (Atlanta, Georgia - USA) e coll. hanno randomizzato 375 adulti con diabete di tipo 2 ricoverati in reparti di Medicina o Chirurgia, e glicemia compresa tra 140-400 mg/dl (escludendo i soggetti in terapia steroidea, quelli ricoverati in reparti di terapia intensiva o con grave insufficienza d'organo). Come insulina basale è stata utilizzata glargine, e come analogo rapido glulisina e aspart; le dosi correttive di analogo rapido sono state somministrate in caso di riscontro di glicemia >140 mg/dl, con un target glicemico 100-140 mg/dl. Dopo 24 ore dall'avvio del trattamento, i due schemi insulinici comprendenti insulina basale hanno consentito di ottenere valori glicemici medi migliori rispetto alla terapia esclusivamente al bisogno ($p = 0,04$). Anche le percentuali d'insuccesso al trattamento (definito da 2 valori glicemici consecutivi >240 mg/dl, o da una media glicemica >240 mg/dl) sono risultate inferiori con gli schemi basal-bolus e basal-plus ($p < 0,001$), a scapito di un'incidenza lievemente maggiore di glicemie <70 mg/dl, ma non di ipoglicemie gravi.

Gli autori propongono, come efficace alternativa ai tradizionali schemi insulinici basal-plus, schemi più semplici basal-bolus, nei pazienti ricoverati in reparti non di terapia intensiva.

Diabetes Care 2013 Feb 22. [Epub ahead of print].

Diabete e chirurgia bariatrica

Obesità, chirurgia bariatrica e mortalità

7 marzo 2008 – Nell'ottobre scorso, un articolo del Dott. Bennet I. Omalu e coll. (Pittsburgh, Pennsylvania; USA), pubblicato sugli *Archives of Surgery*⁽¹⁾, sottolineava i non trascurabili rischi di mortalità per i soggetti sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica.

Gli autori avevano analizzato i dati di follow-up relativi ai 16.683 pazienti operati in Pennsylvania dal gennaio 1995 a fine 2004, che registravano una mortalità dell'1% circa annuo (6% a 5 anni); tale incidenza, alla quale il tasso di mortalità nell'immediato peri-operatorio contribuiva soltanto in piccola parte (0,9% a 1 mese), era più elevata nei soggetti di sesso maschile e aumentava con l'avanzare dell'età degli individui operati (specialmente dopo i 65 anni).

La principale causa di tali decessi era legata a eventi coronarici. A distanza di un paio di mesi, il Dott. Edward H. Livingston (Dallas, Texas; USA) ha pubblicato su *JAMA*⁽²⁾ una lettera di commento a tale analisi, sottolineando come il miglioramento delle terapie delle comorbidità associate all'obesità, negli ultimi anni, ne abbia ridotto la mortalità; per tale motivo, affinché gli interventi di chirurgia bariatrica possano essere raccomandati su larga scala, occorre ovviamente essere certi che non si associno a una mortalità maggiore, rispetto alla popolazione di controllo non sottoposta a intervento.

L'autore, nelle conclusioni, ricorda come l'aumento continuo della prevalenza dell'obesità e il fallimento relativo delle terapie farmacologiche abbiano reso l'opzione chirurgica sempre più interessante, anche se esistono ancora importanti controversie in merito a un'eventuale, significativa riduzione della mortalità rispetto ai soggetti non operati.

Tali sensate riflessioni sembrano arrivare con particolare puntualità, considerate le recenti polemiche scaturite, subito dopo il XVI Congresso Nazionale AMD di Sorrento (21-24

novembre 2007), dalle dichiarazioni di chi, presentando a Milano i risultati di uno studio pilota sulla chirurgia in pazienti non obesi, aveva proposto la diversione bilio-pancreatica come cura per il diabete di tipo 2 (Prof. Scopinaro, Genova)⁽³⁾ e chi, in qualità di esperto mondiale in tema di prevenzione diabetica, riserverebbe tale opzione solamente ai casi di obesità grave (Prof. Jakko Tuomiletho; Helsinki, Finlandia)⁽⁴⁾.

1. Arch Surg 2007; 142(10): 923-928.
2. JAMA 2007; 298(20): 2406-2408.
3. Corriere della Sera, 15 novembre 2007.
4. ADN Kronos Salute.

Remissione chirurgica del diabete con il bendaggio gastrico

12 maggio 2008 – I risultati preliminari di uno studio randomizzato e controllato (ovviamente non in cieco), pubblicato su *JAMA*⁽¹⁾, indicano che la chirurgia di bendaggio gastrico è in grado di indurre la remissione del diabete di tipo 2 in una percentuale di pazienti nettamente superiore a quanto osservabile con le indicazioni dietetiche convenzionali, grazie al maggiore effetto di riduzione ponderale.

Il Dott. John B. Dixon (Melbourne, Australia) e coll. sono partiti dal presupposto che gli studi precedenti relativi agli effetti sul diabete delle procedure di chirurgia bariatrica avevano essenzialmente valutato pazienti affetti da obesità severa; per questo studio gli autori hanno arruolato, tra il 2002 e il 2006, 60 soggetti affetti da diabete di tipo 2 da meno di due anni e con un'obesità di grado I-II (BMI >30 e <40 kg/m²); questi individui sono stati randomizzati a una terapia antidiabetica convenzionale, nella quale particolare enfasi era posta sull'importanza del calo ponderale con la modificazione dello stile di vita, o a terapia antidiabetica associata a bendaggio gastrico regolabile per via laparoscopica.

Dopo 2 anni di follow-up, all'analisi in intention-to-treat, il 73% dei pazienti del gruppo trattato chirurgicamente ha manifestato la remissione del diabete (glicemia a digiuno <126mg/dl e valori di HbA1c <6,2%), rispetto al 13% di quelli trattati in maniera convenzionale; il rischio relativo di remissione, nel gruppo chirurgico, era pari a 5,5 (IC 95% 2,2-14,0). A tale differenza corrispondeva una riduzione ponderale media del 20,7+/-8,6% nel gruppo del bendaggio gastrico, e dell'1,7+/-5,2% in quello della terapia convenzionale ($p < 0,001$). La remissione del diabete è risultata associata al grado di diminuzione del peso ($R^2=0,46$; $p < 0,001$) e a bassi valori di HbA1c all'arruolamento (R^2 combinata =0,52; $p < 0,001$). Nessun paziente dei due gruppi ha sviluppato complicanze gravi.

Secondo gli autori, i risultati dello studio sottolineano l'importanza di un calo ponderale significativo, nella fase precoce successiva all'insorgenza del diabete. Nell'editoriale di accompagnamento all'articolo, i Dott. David E. Cummings e David R. Flum (Seattle, Washington; USA)⁽²⁾ si dichiarano colpiti dai risultati ottenuti. Pur considerando i limiti dello studio (assenza della condizione di cecità, diabete di recente insorgenza, brevità del follow-up, assenza di dati su endpoint più pesanti, improbabilità di poter generalizzare i risultati ad altri centri con minore esperienza di chirurgia bariatrica), i due esperti rilevano con disappunto come le linee-guida attuali sulla terapia del diabete non prendano in considerazione la soluzione chirurgica nei diabetici obesi.

1. JAMA 2008; 299(3): 316-323.
2. JAMA 2008; 299(3): 341-343.

Riduzione del rischio oncologico negli obesi sottoposti a chirurgia bariatrica

19 ottobre 2009 – Gli ultimi anni hanno visto non solo l'affermarsi delle procedure di chirurgia bariatrica quali efficaci soluzioni per la riduzione del peso dei soggetti obesi, ma anche la proposta di tale rimedio per la regressione dei disturbi del metabolismo, quali il diabete, le dislipidemie e l'ipertensione arteriosa. Secondo due recenti vasti studi, tuttavia, i maggiori benefici determinati da questi interventi in termini di riduzione della mortalità deriverebbero, più che dalla diminuzione degli eventi cardiovascolari, da quella relativa alle neoplasie.

Lo studio prospettico non randomizzato SOS (Swedish Obese Subjects)⁽¹⁾, su oltre 4000 individui obesi, aveva confrontato i tassi di mortalità complessiva tra i soggetti sottoposti a procedure di chirurgia bariatrica rispetto ai controlli, rilevando una riduzione del 29% tra i primi dopo un follow-up medio di 10,9 anni. I decessi dovuti a cause oncologiche erano stati 29 nel primo gruppo, e 47 tra i controlli.

Un altro importante studio, retrospettivo⁽²⁾, aveva osservato risultati simili in una popolazione di 8.000 individui obesi dello Utah: dopo 7,1 anni di follow-up, quelli sottoposti a bypass gastrico mostravano una mortalità aggiustata inferiore del 40% rispetto ai controlli non operati. Nuovamente, il vantaggio assoluto maggiore derivava dalla riduzione della mortalità per tumori (-60% nei pazienti chirurgici).

Di recente, sono stati pubblicati i risultati relativi all'estensione del follow-up di entrambi gli studi. Il gruppo svedese⁽³⁾ ha riscontrato una riduzione del 42% nell'incidenza di nuove patologie tumorali nelle donne sottoposte a chirurgia bariatrica (senza significative variazioni negli uomini). I ricercatori dello Utah⁽⁴⁾ hanno utilizzato i dati del registro tumori nazionale, rilevando un'incidenza complessiva di neoplasie inferiore del 34% tra i soggetti (di entrambi i sessi) del gruppo della chirurgia, con una diminuzione della mortalità per cause oncologiche del 46%.

Tali effetti, che secondo gli autori andrebbero a sommarli a quelli sulla riduzione del peso, delle apnee notturne, del reflusso gastroesofageo, sull'incontinenza urinaria e sui parametri metabolici, deriverebbero dalla diminuzione dei livelli di insulinemia, tra i principali fattori responsabili dell'aumentato rischio oncologico nei soggetti obesi.

1. N Engl J Med 2007; 357(8): 741-752.

2. N Engl J Med 2007; 357(8): 753-761.

3. Obesity 2009; 17(4): 796-802.

4. Lancet Oncol 2009; 10(7): 653-662.

Terapia medica e/o chirurgica nel diabete di tipo 2

7 maggio 2012 – La prevalenza del diabete di tipo 2 è in rapido aumento parallelamente a quella dell'obesità, e il trattamento medico convenzionale permette il raggiungimento solo parziale di un adeguato controllo glicemico e della riduzione del rischio cardiovascolare. L'obiettivo principale del trattamento medico è quello di bloccare la progressione di malattia controllando i fattori di rischio cardiovascolare, e quindi i livelli di glicemia, pressione arteriosa, colesterolo e trigliceridi; con l'eccezione della metformina, degli agonisti recettoriali del GLP 1 e degli inibitori dei DPP-4, le altre terapie antidiabetiche possono tuttavia determinare aumento di peso, che, in ultima analisi, peggiora il controllo glicemico.

La chirurgia bariatrica ha dimostrato, negli ultimi tempi, di poter rappresentare un valido supporto sia nell'ottimizzare i profili glicemici in persone con diabete di tipo 2 sia nella riduzione del rischio cardiovascolare. A differenza del bendaggio gastrico, altre tecniche come il bypass gastrico e la diversione bilio-pancreatica, che deviano il cibo attraverso il tratto superiore dell'intestino tenue, attivano meccanismi di controllo glicemico indipendenti dalla riduzione del peso corporeo.

In un recente studio italiano, la Dott.ssa G. Mingrone e coll. (Roma) hanno evidenziato che, in pazienti con obesità severa e diabete di tipo 2, la chirurgia bariatrica permetteva un controllo glicemico migliore, rispetto alla terapia medica, e che il BMI (body mass index) preoperatorio e il calo ponderale non erano predittivi del miglioramento del controllo glicemico dopo tali procedure. Infatti dopo 2 anni, rispetto ai pazienti trattati con terapia medica, si otteneva remissione del diabete in quelli sottoposti a bypass gastrico e a diversione bilio-pancreatica (rispettivamente nel 75% e nel 95% (p<0,001 per entrambe le comparazioni); l'emoglobina glicata media (all'inizio dello studio 8,65±1,45%) si riduceva in misura maggiore passando dal gruppo sottoposto a terapia medica a quello sottoposto a bypass gastrico, a quello sottoposto a diversione bilio-pancreatica (rispettivamente: 7,69±0,57%; 6,35±1,42%; 4,95±0,49%)⁽¹⁾.

E ancora, in un altro recente studio il Dott. Philip R. Schauer e coll. (Cleveland, Ohio; USA) hanno osservato che: dopo 1 anno, in pazienti obesi con diabete di tipo 2 in cattivo controllo glicemico, l'endpoint primario (cioè, il raggiungimento di un'emoglobina glicata <6%) veniva conseguito rispettivamente nel 12-37-42% dei casi passando dal gruppo di pazienti sottoposti a terapia medica a quello sottoposto a sleeve-gastrectomy (gastrectomia a manicotto), a quello sottoposto a bypass gastrico; la perdita di peso corporeo era maggiore nel gruppo sottoposto a bypass gastrico e a sleeve-gastrectomy (29,4±9,0 e 25,1±8,5 kg, rispettivamente) rispetto a quello in terapia medica (5,4±8,0 kg), (p<0,001 per entrambe le comparazioni); l'uso di farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti e ipotensivi si riduceva significativamente in entrambi i gruppi trattati chirurgicamente, ma aumentava in quelli in terapia medica; l'indice di resistenza insulinica (HOMA-IR) migliorava significativamente dopo chirurgia bariatrica. Tali risultati, tuttavia, richiedono ulteriori studi per confermarne l'efficacia nel tempo (durabilità)⁽²⁾.

Il dibattito sulla chirurgia bariatrica come potenziale terapia metabolica viene affrontato a tutto tondo dal Dott. Paul Zimmet e coll. (Melbourne; Australia), che in un editoriale considera i pro e i contro di tale soluzione. Innanzitutto, viene posto l'accento sul fatto che tutti gli studi controllati sulla chirurgia bariatrica sono a breve termine e coinvolgono un numero non molto ampio di pazienti; in secondo luogo bisogna considerare i rischi perioperatori, soprattutto nel caso della diversione bilio-pancreatica, i potenziali problemi a lungo termine per i deficit in micronutrienti e le difficoltà psicologiche. C'è inoltre la questione "remissione o cura" del diabete. Ultimo punto è se la chirurgia bariatrica sia appropriata non solo per tutti i soggetti obesi con diabete di tipo 2, ma anche per quelli solo in sovrappeso. A dispetto di tali riserve, la chirurgia bariatrica sta assumendo un ruolo crescente nel management del diabete di tipo 2, soprattutto per il notevole effetto sul controllo glicemico a prescindere dalla perdita di peso: in un position statement del 2011 dell'International Diabetes Federation, tali procedure sono state riconosciute come trattamenti appropriati per gli obesi diabetici di tipo 2 che non raggiungevano i target glicemici con le terapie mediche disponibili, specie se con comorbilità quali ipertensione e dislipidemia⁽³⁾.

Tuttavia altri studi sono necessari per predire in modo più accurato le possibilità di successo, la durata del periodo di remissione e le complicanze a lungo termine legate alle tecniche di chirurgia bariatrica.

1. N Engl J Med 2012; 366(17): 1577-1585. doi: 10.1056/NEJMoa 1200111.
2. N Engl J Med 2012; 366(17): 1567-1576. doi: 10.1056/NEJMoa 1200225.
3. N Engl J Med 2012; 366(17): 1635-6. doi: 10.1056/NEJMe 1202443.

Chirurgia bariatrica, non solo luci

29 ottobre 2012 – Le procedure di chirurgia bariatrica stanno diffondendosi in virtù degli ottimi risultati ottenibili in termini di riduzione del peso, di miglioramento/normalizzazione del compenso glicemico e di quello pressorio, e del buon rapporto rischi-benefici. Aumentando il numero di individui operati, iniziano a comparire le prime analisi economiche relative a queste procedure e alle loro conseguenze. Un recente studio retrospettivo di coorte, pubblicato sugli Archives of Surgery dal Dott. Matthew L. Maciejewski e coll. (Durham, North Carolina; USA), ha cercato di stabilire se la chirurgia bariatrica si associ a una riduzione delle spese sanitarie (ambulatoriali, ospedaliere e globali) nel breve e nel medio termine, analizzando a tale scopo una coorte multicentrica d'individui prevalentemente anziani di sesso maschile, con rilevanti comorbidità, assistiti nell'ambito del sistema dei Veterans Affairs. In tale contesto, il confronto tra 847 pazienti sottoposti a procedure di chirurgia bariatrica per obesità (soprattutto interventi di bypass gastrico alla Roux-

en-Y, 97% dei casi) e altrettanti soggetti di controllo non operati ha documentato costi assistenziali superiori (calcolati attraverso equazioni di stima generalizzata) per gli individui del primo gruppo, nei primi 3 anni successivi all'intervento; dopo tale periodo, la differenza di spesa per i due gruppi si è attenuata fino a scomparire. Un risultato complessivamente deludente, almeno dal punto di vista economico.

In un secondo articolo, pubblicato su JAMA dalla Dott.ssa Wendy C. King e coll. (Pittsburgh, Pennsylvania; USA), è stata indagata la prevalenza di alcolismo tra soggetti sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica presso 10 ospedali statunitensi. Gli autori hanno esaminato i dati di uno studio prospettico di coorte (Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2), valutando 1945 soggetti adulti (79% di sesso femminile; 87% bianchi; mediana di età, 47 anni; mediana del BMI 45,8) tra il 2006 e il 2011. I partecipanti sono stati sottoposti a un test ideato per valutare il rischio di dipendenza dall'alcool. Come già emerso in alcuni precedenti segnalazioni retrospettive, i soggetti sottoposti a intervento hanno mostrato un'aumentata prevalenza di disturbi da assunzione di alcolici nel secondo anno dopo l'intervento, rispetto al periodo peri-operatorio (9,6 vs. 7,3-7,6%; p=0,01). Tra i fattori predittivi d'insorgenza di alcolismo post-intervento, gli autori hanno rilevato una correlazione indipendente con il sesso maschile, un'età inferiore, la consuetudine al fumo, alle droghe ricreative e, ovviamente, agli alcolici (OR aggiustato per ≥ 2 drink/settimana: 6,37 [IC 95% da 4,17 a 9,72]; p<0,001), oltre all'esecuzione d'interventi di bypass gastrico Roux-en-Y.

1. Arch Surg 2012; 147(7): 633-640.
2. JAMA 2012; 307(23): 2516-2525.

