

## Le news di questo numero

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

a cura di Marco Gallo

[mgallo4@cittadellasalute.to.it](mailto:mgallo4@cittadellasalute.to.it)

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

Il Giornale di AMD, 2013;16:530-536



### Dieta mediterranea

#### 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.

#### Dieta mediterranea, uova e rischio cardiovascolare

17 maggio 2013 – La dieta mediterranea, caratterizzata da una prevalente assunzione di frutta, ortaggi, pesce, legumi e olio di oliva, e da un ridotto apporto di carni rosse, latticini, dolci e grassi saturi, pare in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari del 30% in soggetti ad alto rischio di cardiopatia, rispetto alle diete ipolipidiche comunemente prescritte in questi casi. Sono i risultati di uno studio randomizzato e controllato di prevenzione primaria

(PREDIMED), presentato in anteprima all'International Congress on Vegetarian Nutrition, e successivamente pubblicato sul New England Journal of Medicine<sup>(1)</sup>. È uno dei pochi studi ben disegnati ad aver valutato gli effetti di una dieta su endpoint clinici di rilievo.

Nello studio, il Dott. Ramón Estruch (Barcellona, Spagna) e coll. hanno valutato 7447 soggetti spagnoli (età: 55-80 anni) con fattori di rischio cardiovascolari, ma senza precedenti patologici in tal senso, randomizzandoli tra: a) dieta mediterranea integrata con olio extravergine di oliva (1 litro/settimana); b) dieta mediterranea supplementata con frutta secca (30 g/die); c) dieta ipolipidica. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a counseling specifico, e la compliance alle raccomandazioni fornite è stata buona. Dopo una mediana di follow-up di 4,8 anni (epoca dell'analisi ad interim), gli individui dei primi due gruppi hanno mostrato una riduzione relativa del 28-30% relativamente all'outcome primario (infarto del miocardio, ictus o mortalità cardiovascolare), rispetto al gruppo della dieta a basso contenuto di lipidi. I tassi di abbandono dello studio sono risultati doppi per la dieta ipolipidica generica (11,3%) rispetto alla dieta mediterranea arricchita di grassi vegetali (4,9%). Va inoltre sottolineato come i soggetti randomizzati alle diete mediterranee non avessero ricevuto raccomandazioni per ridurre l'apporto calorico, importante ostacolo per l'aderenza a molti interventi dietetici. I consigli nutrizionali da rivolgere ai pazienti a elevato rischio cardiovascolare dovrebbero quindi tendere, secondo l'opinione degli autori, verso diete che comprendano grassi "vantaggiosi", escludendo quelli saturi.

In un altro studio, pubblicato sul British Medical Journal dal Prof. Liegang Liu (Wuhan, Repubblica Popolare della Cina) e coll.<sup>(2)</sup>, viene apparentemente sfatato un altro tabù nutrizionale: quello relativo al supposto effetto ipercolesterolemizzante e sfavorevole di un consumo elevato di uova (fino a un uovo al giorno). In questa metanalisi di 8 studi prospettici di coorte (relativi a oltre 3 milioni d'individui) gli autori hanno analizzato la potenziale associazione dose-risposta tra consumo di uova e rischio di coronaropatie e ictus, senza rilevare alcuna associazione lineare (p rispettivamente di 0,67 e 0,27). Il dato è apparso sostanzialmente omogeneo in tutti gli studi valutati. A un'analisi di sottogruppo relativa ai soggetti diabetici, il rischio relativo (RR) di cardiopatia ischemica tra gli individui con il consumo più elevato di uova, rispetto a quello più morigerato, è risultato però di 1,54 (IC 95% da 1,14 a 2,09; p = 0,01), mentre il rischio di ictus emorragico è risultato ridotto (RR = 0,75; IC 95% da 0,57 a 0,99; p = 0,04).

1. N Engl J Med. 2013;368(14):1279-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.

2. BMJ 2013 Jan 7;346:e8539. doi: 10.1136/bmj.e8539.

#### La dieta mediterranea è obsoleta? La querelle tra nord e sud Europa

9 settembre 2013 - L'adesione alla dieta mediterranea è stata ampiamente correlata a un miglioramento dello stato di salute e alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, di alcuni tumori e del diabete di tipo 2. Essa si caratterizza principalmente per il basso contenuto di grassi saturi e l'elevato consumo di olio di oliva, cereali, legumi e alimenti di origine vegetale. Sono tuttavia evidenti le difficoltà nell'adottare tale regime dietetico per i soggetti che, vivendo in aree geografiche diverse da quella mediterranea,

hanno sia tradizioni culinarie differenti sia – soprattutto – difficoltà a reperirne gli ingredienti fondamentali.

Recenti studi di coorte hanno dimostrato che l'adozione di un modello di dieta nordica basata sull'alimentazione tipica dei paesi scandinavi è correlata a una minore mortalità e al miglioramento di fattori di rischio cardiovascolare. Il Nordic Centre of Excellence on Food, Nutrition and Health Sysdiet, consorzio fondato nel 2007 allo scopo di definire le proprietà salutari del cibo, ha patrocinato uno studio i cui risultati – pubblicati recentemente sul Journal of Internal Medicine – hanno destato scalpore e spinto più di uno scienziato a dichiarare superata la dieta mediterranea in favore della Nordic Diet, già definita da alcuni Noma Diet, dal nome del ristorante danese che da anni occupa le prime posizioni della lista dei migliori ristoranti del mondo.

Lo studio, randomizzato, controllato, multicentrico, ha coinvolto 200 pazienti affetti da sindrome metabolica che sono stati sottoposti per un periodo di 18-24 mesi a un regime dietetico definito Nordic Healthy Diet o a una dieta convenzionale.

La prima prevedeva l'assunzione quotidiana di cereali integrali, bacche, frutta e vegetali prodotti localmente, olio di canola e margarina, almeno tre porzioni settimanali di pesce e la raccomandazione di evitare l'assunzione di prodotti zuccherati. La dieta convenzionale somministrata al gruppo di controllo era invece caratterizzata da un maggior contenuto in grassi saturi (burro) e farinacei raffinati, un consumo ridotto di pesce (meno di una volta alla settimana) e nessuna restrizione nel consumo di zuccheri semplici. Le diete consegnate a entrambi i gruppi erano isocaloriche rispetto a quelle abitualmente assunte dai partecipanti allo studio, e quindi il mantenimento del peso corporeo per tutta la durata dello studio ha consentito agli autori di verificare gli effetti della qualità del cibo. Inoltre, al fine di eliminare un ulteriore possibile elemento confondente, ai pazienti è stato raccomandato di non modificare il loro livello di attività fisica. Non sono state rilevate modificazioni significative del metabolismo glucidico e della pressione arteriosa; tali dati sarebbero da attribuire, secondo i ricercatori, al mancato calo ponderale (che evidentemente sarebbe necessario per ottenere un miglioramento del profilo glucidico) e all'assenza di limitazioni riguardo al consumo di sale nella Nordic Healthy Diet. Differenze significative tra i due gruppi sono invece state dimostrate riguardo alla riduzione dei livelli di colesterolo non HDL ( $p = 0,04$ ;  $t$ -test  $p = 0,20$ ), del rapporto LDL/HDL ( $p = 0,046$ ) e del rapporto apoB/apoA1 ( $p = 0,025$ ) in favore della Nordic Healthy Diet. Inoltre, nel gruppo in dieta convenzionale si è assistito a un progressivo aumento dei livelli di IL-1Ra, considerata uno dei principali e più sensibili marker di infiammazione nell'obesità, nella sindrome metabolica e nella steatosi epatica, rispetto a quelli dei pazienti in Nordic Healthy Diet ( $p = 0,00053$ ).

Critiche sono ovviamente state mosse al lavoro. Per esempio, la dieta definita convenzionale in realtà non corrisponderebbe a un modello sano di alimentazione scandinava e ciò spiegherebbe anche il maggior numero di drop out osservato nel gruppo in dieta convenzionale, rispetto a quello nel gruppo in Nordic Healthy Diet (27 vs 7,9%). In più, la dieta nordica non costituirebbe una novità dal momento che la sua composizione coinciderebbe in gran parte con quella del modello dietetico raccomandato anche in Italia, eccetto per differenze riguardanti il tipo di cereali (segale e avena), di pesce (di lago) e di olio (canola), come recentemente sostenuto in un'intervista da Giovanna Cecchetto, presidente ANDID (Associazione Nazionale Dietisti).

La querelle è proseguita con la pronta risposta di Matti Uusitupa, coordinatore e primo autore dello studio, che ha dichiarato che la composizione della Nordic Healthy Diet

è certo simile alla mediterranea ma più rispettosa dell'ambiente e dei principi di agricoltura sostenibile, dal momento che prevede l'utilizzo di cibo prodotto localmente nei paesi scandinavi.

J Intern Med 2013;274(1):52-66.

## Educazione, conteggio dei carboidrati e sistema DID

### Telemedicina ed educazione nutrizionale: un diario alimentare interattivo installabile sul cellulare

4 febbraio 2011 – L'educazione all'adozione di uno stile di vita più sano, e in particolare a una nutrizione più equilibrata e genuina, può sfruttare le nuove potenzialità messe a disposizione dalla tecnologia dell'informatica e delle comunicazioni.

Due articoli, pubblicati nei mesi scorsi dal gruppo del Dott. Giacomo Vespasiani e coll. (San Benedetto del Tronto, Ascoli P.), descrivono i risultati di altrettante sperimentazioni basate sull'utilizzo di un software installabile su telefono cellulare (App) che consente non solo di ottenere informazioni sulla stima delle porzioni (attraverso un confronto con immagini immagazzinate in un archivio fotografico), ma anche di registrare la qualità e la quantità degli alimenti assunti nel corso della giornata, di calcolarne il contenuto bromatologico, di effettuare sostituzioni con cibi differenti e di comunicare con medici generalisti, dietologi e diabetologi via SMS. Nel primo articolo, pubblicato su Diabetes Care<sup>(1)</sup>, gli autori hanno condotto uno studio aperto, multicentrico e randomizzato sull'utilizzo di tale Diario Interattivo del Diabetico (DID) per il calcolo dei boli insulinici tramite la tecnica della conta dei carboidrati. È stata studiata una popolazione di 130 soggetti affetti da diabete di tipo 1 (età media 35,7 anni), confrontando l'educazione sul conteggio dei carboidrati fornita con tale sistema rispetto a quella tradizionale. Il software permetteva di dosare correttamente il bolo d'insulina a ogni pasto in funzione della dieta seguita nella vita reale. Alla conclusione dello studio c'è stata una riduzione dell'emoglobina glicata significativa in ambo i gruppi, ma non sono state registrate differenze significative tra le due tecniche di educazione in termini di riduzione dei livelli di HbA1c, di glicemia a digiuno e di peso corporeo, a dimostrazione dell'efficacia almeno equivalente della tecnica basata sul diario interattivo, con un miglioramento significativo del grado di soddisfazione percepito dai pazienti (registrato tramite questionario). Inoltre il tempo necessario all'educazione alla conta dei carboidrati con il DID è stato della metà, rispetto alla tecnica classica.

Il secondo studio, pubblicato su Diabetes Technology & Therapeutics<sup>(2)</sup>, ha utilizzato un simile sistema di telemedicina, tarato però per dare consigli sugli alimenti da assumere (non la dose insulinica) per promuovere la riduzione ponderale, l'educazione nutrizionale e il consumo di alimenti freschi locali (a "filiera corta") su 115 volontari sovrappeso non diabetici. La partecipazione al programma ha favorito una riduzione ponderale media di 2,5 kg, una diminuzione media della circonferenza addominale di 3,7 cm e un calo del BMI di 1 punto. In particolare, gli autori sottolineano

come i partecipanti abbiano adottato un'alimentazione più sana, con un maggiore introito di ortaggi e più consona alla dieta mediterranea (dal 14,4 al 69,8% di soggetti aderenti a tale alimentazione, dopo 20 settimane). Come sottolineano gli autori, si è trattato di uno studio pilota basato su volontari con un livello medio d'istruzione elevato, senza una popolazione di controllo e con una durata di follow-up limitata; i risultati andranno pertanto controllati nell'ambito di studi randomizzati e controllati in grado di fornire risposte definitive sull'efficacia dello strumento.

L'approccio è sicuramente stimolante e lascia ipotizzare alte probabilità di gradimento soprattutto tra i giovani, presso i quali le applicazioni installabili sui telefoni cellulari risultano sicuramente accattivanti. Ha inoltre il pregio di sfruttare le potenzialità della comunicazione a distanza con i propri curanti: un aspetto assistenziale, quello della telemedicina, destinato a guadagnare sempre maggiore importanza, con il quale i sistemi sanitari dovranno confrontarsi per stabilire degli adeguati sistemi di quantificazione e remunerazione.

1. Diabetes Care 2010;33(1):109-115.
2. Diabetes Technol Ther 2010;12(8):641-647.

## Ipoglicemie e Pronto soccorso

### Ricoveri ospedalieri da eventi avversi da farmaci nella popolazione anziana americana: ruolo della terapia diabetologica

(Roberta Manti)

3 febbraio 2012 – Sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati di uno studio condotto negli Stati Uniti per stimare frequenza e tassi di ospedalizzazione dovuti all'assunzione di farmaci nei soggetti anziani. Lo scopo dello studio nasce dal fatto che l'ospedalizzazione da farmaci è verosimilmente in aumento, in considerazione dell'incremento dell'aspettativa di vita e in relazione all'elevata prevalenza delle patologie croniche (che richiedono l'utilizzo di molteplici farmaci) nella popolazione anziana (si stima che il 40% della popolazione con età superiore a 65 anni assuma da 5 a 9 farmaci, e il 18% 10 o più farmaci). Peraltro, nelle premesse del lavoro in oggetto, il Dott. Daniel S. Budnitz e coll. (Atlanta, Georgia - USA) hanno evidenziato la carenza in letteratura di dati dettagliati riguardo l'ospedalizzazione da farmaci, necessari per inquadrare il problema della sicurezza dei trattamenti farmacologici nel paziente anziano.

Sono stati pertanto utilizzati dati provenienti da 58 ospedali non pediatrici, provvisti di un reparto d'emergenza, aderenti al sistema elettronico di sorveglianza nazionale sugli eventi avversi da farmaci (NEISS-CADES project: National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance); sono stati analizzati i casi verificatisi in soggetti di età  $\geq 65$  anni nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2009, per condizioni cliniche attribuite all'utilizzo di un farmaco. Gli eventi avversi sono stati classificati in: reazioni allergiche, effetti indesiderati o sovradosaggio non intenzionale.

Nella casistica selezionata (12.666 casi totali) si sono verificate 265.802 visite all'anno presso un reparto di emer-

genza (IC 95% da 184.040 a 347.563) in seguito a un evento avverso da farmaco in pazienti con età  $\geq 65$  anni. Nel 37,5% di tali visite (99.628; IC 95% da 55.531 a 143.724) è risultato necessario un ricovero ospedaliero. Quasi la metà di questi ricoveri si sono verificati in soggetti con età  $\geq 80$  anni (48,1%; IC 95% da 44,6 a 51,6), e in particolare l'ospedalizzazione da farmaci è risultata 3,5 volte più frequente nei pazienti con età  $\geq 85$  anni rispetto ai soggetti con età compresa tra 65 e 69 anni. Circa i due terzi dei ricoveri sono risultati conseguenti a overdose accidentale (65,7%; IC 95% da 60,1 a 71,3), in particolare in caso di pazienti che assumevano 5 o più farmaci. I farmaci maggiormente coinvolti, singolarmente o in combinazione tra loro, nel determinare l'ospedalizzazione sono risultati: il warfarin (33,3%), l'insulina (13,9%), gli antiaggreganti piastrinici (13,3%) e gli ipoglicemizzanti orali (10,7%). La quasi totalità delle ospedalizzazioni da warfarin (95,1%; IC 95% da 91,7 a 98,4), insulina (99,4%; IC 95% da 98,7 a 100,0) e ipoglicemizzanti orali (99,1%; IC 95% da 98,1 a 100) è risultata conseguente a un sovradosaggio non intenzionale di farmaco, con manifestazioni di tipo emorragico e ipoglicemia. Solo l'1,2% (IC 95% da 0,7 a 1,7) delle ospedalizzazioni è risultato attribuibile a terapie ad alto rischio o inappropriate.

Lo studio dimostra come, nei pazienti anziani, la maggior parte dei ricoveri ospedalieri da farmaci sia attribuibile a un numero limitato di farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica, mentre farmaci ad alto rischio o potenzialmente inappropriati raramente sono causa di ospedalizzazione. Pertanto una migliore gestione delle terapie frequentemente utilizzate nel paziente anziano (terapia anticoagulante/antiaggregante e terapia diabetologica) è necessaria non solo per ridurre i rischi per i pazienti, ma anche per ridurre i costi assistenziali.

I risultati di questo studio confermano inoltre la necessità, per quanto riguarda la terapia diabetologica, della definizione di piani di cura personalizzati che tengano conto, nella scelta dei farmaci da utilizzare, delle caratteristiche del paziente (a iniziare dall'età), dei differenti meccanismi d'azione dei farmaci e soprattutto della valutazione degli effetti collaterali – tra questi ultimi in particolare il rischio di ipoglicemia.

N Engl J Med 2011;365:2002-2012.

## Diabete e contraccezione

### Le donne diabetiche ricevono adeguato counseling in tema di contraccezione?

15 settembre 2006 – Le donne diabetiche avrebbero minori probabilità di ricevere un adeguato counseling in tema di contraccezione, rispetto a quelle con un metabolismo glicemico conservato.

È "l'accusa" lanciata dalla Dott.ssa Eleanor Schwarz (Pittsburgh, Pennsylvania; USA), autrice, con i suoi collaboratori, di un'indagine basata su questionari che miravano a valutare il counseling fornito alle donne statunitensi in età riproduttiva (14-44 anni), nel corso di oltre 40.000 visite ambulatoriali (nell'ambito della National Ambulatory Medical Care Survey e della National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, dal 1997 al 2000). Sebbene il diabete esponga le donne e i loro figli a un rischio incrementato di

outcome sfavorevoli, in caso di inadeguato compenso glicemico, e nonostante l'incidenza della malattia diabetica sia in continuo aumento, i dati (corretti per età, razza, etnia, stato assicurativo e caratteristiche dell'operatore sanitario) indicherebbero che proprio alle donne diabetiche sarebbero fornite meno informazioni su come evitare concepimenti indesiderati. Solamente il 4% delle visite effettuate da donne diabetiche in età riproduttiva comprenderebbe un adeguato counseling sul tema, con un odds ratio [OR] pari a 0,42 (IC 95% 0,21-0,81) se confrontato alle donne non diabetiche di pari età; tale indice risulterebbe persino inferiore considerando le donne di età inferiore a 25 anni (OR =0,17; IC 95% 0,06-0,54).

Gli autori sottolineano l'importanza di dedicare particolare attenzione proprio a questa categoria di pazienti, al fine di evitare concepimenti prima di aver raggiunto un adeguato compenso glicemico.

Obstetrics & Gynecology 2006;107:1070-1074.

## Pubertà, contraccezione e gravidanza nelle adolescenti con diabete di tipo 1

9 dicembre 2011 – L'adolescenza, contraddistinta dalle modificazioni metaboliche e psicologiche che accompagnano la pubertà e il menarca, rappresenta un periodo critico dell'esistenza femminile, con particolari risvolti per le ragazze con diabete di tipo 1. Una rassegna, pubblicata su *Pediatric Diabetes* dalla Dott.ssa Ethel Codner e coll. (Santiago, Cile), affronta le varie tematiche legate al periodo riproduttivo nelle donne diabetiche, ponendo particolare attenzione all'età adolescenziale e al ruolo del diabete di tipo 1. Allo scopo, gli autori presentano una revisione della letteratura pubblicata su Medline negli ultimi 45 anni senza limiti linguistici, ed esaminano dettagliatamente diversi aspetti, a partire dal menarca: come per la popolazione generale, anche nei soggetti con diabete di tipo 1, negli ultimi 50 anni, si è osservato un progressivo abbassamento dell'età dello sviluppo sessuale. Nelle adolescenti con diabete di tipo 1, le alterazioni della ciclicità mestruale costituiscono un problema particolarmente frequente e legato al grado di compenso glicemico, che spesso non si accompagna, però, ad alterazioni dell'ovulazione; anche adolescenti con un compenso metabolico insufficiente e spiccate irregolarità mestruali possono presentare cicli ovulatori, con la possibile conseguenza di concepimenti non programmati, indesiderati e particolarmente difficili da gestire. Viene pertanto sottolineata l'importanza di avviare già prima della pubertà l'educazione sessuale di tali pazienti, allo scopo di prevenire maternità sgradite e di promuovere la contraccezione più idonea nel momento stesso dell'avvio di una vita sessuale matura.

D'altra parte, iperglicemie protratte possono alterare la funzione riproduttiva sia attraverso un'influenza sfavorevole sulla funzione ovarica esercitata dall'insulino-resistenza secondaria alla glucotossicità, attraverso concentrazioni sovralfisiologiche di insulina, somministrate a scopo compensatorio, sia direttamente attraverso gli effetti esercitati dai prodotti avanzati di glicosilazione. Tali aspetti possono determinare insufficienza ovarica e anticipare l'insorgenza della menopausa.

Vengono poi affrontati altri aspetti, quali l'iperandrogenismo, la policistosi ovarica e la gestione delle gravidanze nelle donne con diabete di tipo 1, riservando particolare

spazio alla contraccezione, della quale vengono illustrati vantaggi e svantaggi delle alternative disponibili. Gli effetti sfavorevoli dei contraccettivi orali sul compenso glicemico, ma soprattutto su quello lipidico, andranno soppesati con la loro praticità d'uso, efficacia e diffusione, e con i rischi legati a gravidanze indesiderate. Secondo le raccomandazioni emanate nel 2009 dalla WHO, sono eligibili all'utilizzo di qualsiasi modalità contraccettiva tutte le donne con durata di diabete inferiore a 20 anni prive di alterazioni vascolari. Gli autori concludono ricordando la scarsità complessiva di studi clinici espressamente dedicati ai problemi della vita riproduttiva nelle donne con diabete di tipo 1, e in particolar modo nelle adolescenti.

*Pediatr Diabetes*. 2011 Oct 13. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00825.x. [Epub ahead of print].

## Terapia con liraglutide

### LEAD-6: studio di confronto tra liraglutide ed exenatide

14 settembre 2009 – A distanza di poche settimane dall'approvazione alla commercializzazione della liraglutide da parte dell'EMA, l'agenzia del farmaco europea, e dal pronunciamento sfavorevole dell'FDA (l'equivalente statunitense), la rivista *Lancet* pubblica i risultati del LEAD-6<sup>(1,2)</sup>, uno studio multicentrico internazionale randomizzato, in aperto, per gruppi paralleli, sul confronto tra liraglutide in monosomministrazione giornaliera versus exenatide due volte/die. Gli autori (primo nome: Prof. John B. Buse; Chapel Hill, North Carolina; USA) hanno trattato 233 adulti affetti da diabete di tipo 2, inadeguatamente controllati con il massimo dosaggio tollerato di metformina, sulfoniluree o di entrambe le molecole, con 1,8 mg/die di liraglutide, e 231 soggetti con le stesse caratteristiche con 10 mcg x 2/die di exenatide; ambedue i trattamenti sono stati prescritti in associazione alle terapie pregresse. Lo studio, che ha riguardato 15 nazioni, ha avuto una durata di 26 settimane, ponendosi come outcome principale la variazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c), valutata secondo il disegno di intention to treat. Si tratta di uno dei primi studi a confrontare direttamente l'efficacia e la sicurezza della liraglutide (analogo del GLP-1 umano) con quelle dell'exenatide (agonista recettoriale di tale polipeptide).

Entrambi i gruppi di trattamento, stratificati sulla base della terapia antidiabetica precedente e con valori basali medi di HbA1c di 8,2%, hanno ottenuto la riduzione dei livelli di emoglobina glicata, ma con un effetto più pronunciato a favore della liraglutide (riduzione media: -1,12% [ES 0,08] vs. -0,79% [ES 0,08]; p < 0,0001). Inoltre, nel gruppo della liraglutide è risultato più consistente il numero di soggetti che hanno raggiunto valori di HbA1c < 7%, rispetto a quello dell'exenatide (rispettivamente: 54 vs. 43%; odds ratio 2,02; IC 95% da 1,31 a 3,11; p = 0,0015). L'analogo ha inoltre ottenuto una maggiore riduzione dei livelli glicemici basali (p < 0,0001), a scapito di un peggior compenso postprandiale dopo la colazione e la cena. Entrambe le molecole hanno favorito un'analoga riduzione del peso (-3,24 kg per la liraglutide vs. -2,87 kg per l'exenatide), con una buona tollerabilità. Viene comunque segnalata una nausea più per-

sistente ( $p < 0,0001$ ) e più frequenti episodi ipoglicemici con exenatide ( $p = 0,0131$ ).

A favore della liraglutide, come segnalato nello studio (peraltro sponsorizzato dall'azienda produttrice del farmaco), vi è anche la comodità della monosomministrazione giornaliera; entrambe le molecole, peraltro, possiedono un meccanismo d'azione dipendente dai livelli di glicemia (con basse probabilità d'indurre ipoglicemie, perlomeno in monoterapia) e favoriscono la perdita di peso.

1. Lancet. 2009;374(9683):39-47.
2. Lancet. 2009;374(9683):4-6.

## Liraglutide nel trattamento dell'obesità in assenza di diabete

8 gennaio 2010 – Malgrado l'imponente diffusione dell'obesità, le armi farmacologiche attualmente disponibili sono poche e spuntate; gli unici farmaci approvati per tale indicazione sono l'orlistat e la sibutramina, gravata da effetti collaterali la prima (meteorismo, diarrea) e da preoccupazioni in merito alla sicurezza cardiologica la seconda, a fronte di un'efficacia parziale.

Il Prof. Arne Astrup (Copenhagen, Danimarca) e coll. hanno pubblicato su The Lancet i risultati di uno studio randomizzato in cieco, controllato con placebo, sul confronto tra l'analogo del GLP-1 (peptide glucagone-simile) liraglutide e l'orlistat in soggetti obesi, ma non diabetici<sup>(1)</sup>. La liraglutide, che condivide il 97% della struttura del GLP-1 umano, è caratterizzata da un'emivita di circa 13 ore, a fronte dei pochi minuti dell'omologo naturale e dei 60-90 minuti dell'exenatide.

Nello studio, gli autori avevano randomizzato 564 soggetti obesi (BMI 30-40 kg/m<sup>2</sup>) non diabetici di 19 Centri europei a un trattamento con una tra 4 dosi dell'analogo incretinico (da 1,2 a 3,0 mg/die in monosomministrazione per via iniettiva sottocutanea), oppure con orlistat (120 mg tre volte/die) o con placebo, per 20 settimane. Tutti i pazienti dovevano contemporaneamente seguire una dieta calcolata allo scopo di fornire un deficit di 500 kcal/die e un programma di attività fisica. I soggetti trattati con liraglutide hanno mostrato un calo ponderale significativamente superiore rispetto a quelli trattati con orlistat o con placebo (vedi Tabella 1). Le dosi di liraglutide utilizzate, maggiori rispetto a quelle impiegate nel trattamento del diabete, sono risultate discretamente tollerate; le reazioni avverse più frequenti sono risultate la nausea e il vomito, evitabili con un aumento graduale della posologia (accorgimento difficilmente praticabile in uno studio in cieco).

**Tabella 1.** Variazione ponderale media dalla randomizzazione alla conclusione dello studio.

Liraglutide 1,2 mg	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 2,4 mg	Liraglutide 3,0mg	Orlistat	Placebo
-4,8 kg	-5,5 kg	-6,3 kg	-7,2 kg	-4,1 kg	-2,8 kg
<b>Confronto vs. placebo</b>					
p = 0,003	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001		
<b>Confronto vs. orlistat</b>					
n.s.	n.s.	p = 0,003	p < 0,001		

L'analogo incretinico otterrebbe i suoi effetti sul peso aumentando la sensazione di sazietà e riducendo l'appetito,

ma il suo profilo rischio/benefico, nel trattamento a lungo termine, dovrà essere stabilito attraverso trial di durata superiore. La liraglutide, inoltre, ha dimostrato effetti favorevoli sulla riduzione della pressione arteriosa e della prevalenza di "pre-diabete".

Nell'editoriale di commento all'articolo, firmato dal Dott. George A. Bray (Baton Rouge, Louisiana; USA)<sup>(2)</sup>, viene fatto osservare come il calo ponderale osservato con orlistat in questo trial (1,3 kg, al netto della risposta osservata con placebo) sia tra i più bassi registrati negli studi sulla molecola, e circa la metà di quello descritto in una metanalisi sugli studi randomizzati relativi ai farmaci per il trattamento dell'obesità<sup>(3)</sup>.

1. Lancet 2009;374(9701):1606-1616.
2. Lancet 2009;374(9701):1570-1571.
3. BMJ 2007;335(7631):1194-1199.

## Diabete e gravidanza

### 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, sopperendo inoltre ai problemi di tempo adottati dalla maggior parte delle pazienti a giustificazione della propria sedentarietà.

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

## Nuovi fattori di rischio per diabete: preeclampsia e ipertensione gravidica

3 giugno 2013 – Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che è possibile prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2 (DMT2), nei gruppi ad alto rischio, intervenendo precocemente sullo stile di vita o somministrando specifiche terapie. Ciò che rende critica la trasposizione di queste conoscenze nella pratica clinica è rappresentato dall'identificazione precoce delle popolazioni a rischio che dovrebbero essere sottoposte a stringenti programmi di screening e di prevenzione in tal senso. Il diabete gestazionale (GDM) è un fattore di forte rischio maggiore per lo sviluppo di DMT2, e le donne che ne sono affette costituiscono una delle popolazioni target per mettere in atto strategie di prevenzione.

La preeclampsia (PEC) e l'ipertensione gestazionale (GH), che colpiscono circa l'8% delle gravidanze in tutte le popolazioni, condividono con il GDM una condizione di insulino-resistenza che si instaura durante la gravidanza indipendentemente dalla presenza di obesità e/o intolleranza glucidica, ed è noto il ruolo dell'insulino-resistenza nell'eziologia del diabete mellito. Sul numero di aprile 2013 di Plos Medicine, il Dott. Denis Feig (Toronto, Canada)<sup>(1)</sup> ha pubblicato il più ampio studio di coorte retrospettivo su una popolazione costituita 1.010.068 donne d'età compresa tra 15 e 50 anni sottoposte a un follow-up circa 8,5 anni dopo il parto. Si tratta quindi del più grosso studio di popolazione e di quello con il più lungo follow-up che abbia preso in considerazione l'associazione tra anomalie pressorie e rischio di diabete in presenza di GDM, tra quelli fino ad ora pubblicati. Scopo del lavoro di Feig e collaboratori era stabilire se le pazienti affette da PEC o da GH abbiano un rischio aumentato di sviluppare diabete dopo la gravidanza e se la presenza di PEC/GH in associazione a quella di diabete gestazionale (GDM) determini un incremento ulteriore del rischio di sviluppare diabete negli anni successivi al parto, rispetto a quello osservato in caso di solo GDM. I dati ottenuti dai ricercatori canadesi, consultando un database di salute pubblica, hanno permesso di suddividere le pazienti in base alla malattia ipertensiva in vari gruppi: donne che non avevano sviluppato durante la gravidanza né anomalie della pressione arteriosa né GDM (n = 925.102); donne che avevano solo PEC (n = 22.933) per le quali è stato osservato un incremento del rischio di sviluppare DM di 2,08 volte; solo GH per le quali è stato osservato un incremento del rischio di sviluppare DM di 1,95 volte (n = 27.605); solo GDM (n = 30.852) per le quali è stato osservato un incremento del rischio di sviluppare DM di 12,77 volte; GDM più PEC (n = 1476) per le quali è stato osservato un in-

cremento del rischio di sviluppare DM pari a 15,75; GDM più GH (n = 2100) per le quali è stato osservato un incremento del rischio di 18,49 volte.

La presenza di PEC/GH è un forte predittore di sviluppo di DM negli anni successivi alla gravidanza; la presenza di queste condizioni in una donna con storia di GDM aumenta il rischio per questa di sviluppare diabete molto più di quanto non faccia la presenza di solo GDM. Queste scoperte hanno importanti risvolti nell'attività clinica, soprattutto in considerazione dell'epidemia di obesità. Gli autori hanno dichiarato, in una recente intervista, che "una storia di PEC o GH durante la gravidanza dovrebbero spingere i clinici a fornire alla paziente tutti gli strumenti necessari per prevenire il DM, oltre a raccomandarle di sottoporsi a un più vigile programma di screening".

L'articolo di Feig è accompagnato, sullo stesso numero di Plos Medicine, da un interessante editoriale del Dott. Thach Tran dell'Università di Adelaide (Australia)<sup>(2)</sup>, che ha scritto: "In base ai risultati di questo nuovo studio le donne che siano incorse durante la gravidanza in malattia ipertensiva, associata o meno a GDM, dovrebbero essere considerate a elevato rischio di DM e quindi sottoposte a specifici programmi di screening". Pur rilevando le criticità presentate da questo lavoro, che essendo retrospettivo non ha consentito agli Autori di correggere i dati ottenuti per variabili note per condizionare il rischio di DM (obesità, familiarità o livello di attività fisica), suggerisce che sia improbabile che possano alterare significativamente i risultati ottenuti.

1. PLoS Med 2013;10(4):e1001425.

2. PLoS Med 2013;10(4):e1001428.

## Guida pratica al diabete gestazionale: indicazioni dall'ACOG

(Roberta Manti)

21 ottobre 2013 – Il collegio degli ostetrici e ginecologi americani (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologist) ha recentemente pubblicato un nuovo bollettino pratico per la gestione del GDM (Gestational Diabetes Mellitus)<sup>(1)</sup>, condizione clinica di estrema rilevanza in ambito ostetrico, vista l'elevata incidenza: circa il 7% delle gravidanze è complicata da diabete e circa il 90% dei casi è rappresentato da GDM. Il documento ripercorre le strategie per lo screening del GDM da effettuare tra la 24a e la 28a settimana di gestazione, con particolare riferimento ai fattori di rischio che impongono la necessità di anticipare tale screening (pregresso GDM, obesità, storia di alterato metabolismo glicidico). Vengono inoltre riviste le modalità dell'esecuzione dello screening, alla luce dei risultati dello studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), che consiglia l'esecuzione di un'unica curva da carico con 75 g di glucosio<sup>(2)</sup>, pur rimanendo l'ACOG a favore dello screening a 2 step, raccomandato negli Stati Uniti ancora nel 2013 dal NICHD (National Institute of Child Health and Human Development), per la mancanza di significative evidenze a favore del test singolo in termini di outcome materni e fetali a fronte invece del rischio di incrementare i costi sanitari tramite l'attuazione di tale screening.

Il documento sottolinea inoltre la mancanza di forti evidenze riguardo la frequenza ottimale dell'autocontrollo glicemico in corso di GDM, ricordando le attuali raccomandazioni generali, cioè di eseguire il controllo 4 volte al giorno: a

digiuno e 1 o 2 ore dopo ciascun pasto, con possibilità di modificare la frequenza dell'autocontrollo una volta ottenuto un buon andamento glicemico con la dieta. Viene ricordata la differenza tra il ruolo della glicemia preprandiale nel diabete dell'adulto (non in gravidanza) per guidare la terapia e il ruolo, più significativo, in gravidanza, della glicemia postprandiale (maggiormente predittiva di macrosomia fetale e morbilità), per valutare la necessità di terapia farmacologica.

Un'ampia sezione del bollettino riguarda la terapia da adottare se la glicemia capillare risulta persistentemente oltre target (95 mg/dl a digiuno; 140 mg/dl 1 ora dopo il pasto; 120 mg/dl 2 ore dopo il pasto), ponendo l'accento sull'incremento, negli Stati Uniti, dell'utilizzo degli antidiabetici orali, seppur senza approvazione di indicazione della US Food and Drug Administration, in particolare glibenclamide e metformina.

Infine, viene trattato un argomento squisitamente ostetrico, ancora motivo di dibattito, quale il timing e la modalità del parto. In particolare si sottolinea come nella maggior parte dei casi non sia necessario anticipare il parto prima della 39a settimana nel GDM anche in trattamento farmacologico

in buon compenso, mentre viene ritenuto ragionevole ricorrere ad un parto cesareo programmato solo in caso di peso stimato  $\geq 4500$  g.

Il documento dell'ACOG dimostra come ancora molti aspetti relativi alla gestione del GDM siano oggetto di discussione, a partire dallo screening, e indica come raccomandazioni di livello A unicamente la necessità di trattare con dieta e, quando necessario, con terapia farmacologica il GDM una volta diagnosticato, con la sostanziale equivalenza di efficacia di insulina e terapia orale; mentre risultano raccomandazioni di minore "forza" quelle relative alla popolazione da sottoporre allo screening e ai test da adottare, alla modalità di esecuzione dell'autocontrollo e di espletamento del parto, e persino alla necessità di eseguire una valutazione metabolica postparto per escludere la persistenza di DM o l'insorgenza di IFG/IGT.

1. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1): 406-416. doi: 10.1097/01.AOG.0000433006.09219.f1.
2. *N Engl J Med*.2008;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.

