

L'integrazione CSII-CGM: verso la chiusura dell'ansa

Giorgio Grassi

giorgio.grossi@unito.it

Division of Endocrinology Diabetology and Metabolism
Department of Internal Medicine
Az. Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

Parole chiave: sistemi per l'infusione continua sottocutanea di insulina (CSII), sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM), pancreas artificiale, monitoraggio in tempo reale, algoritmi di controllo glicemico

Key words: Continuous subcutaneous infusion system (CSII), Continuous glucose monitoring (CGM), artificial pancreas, real time monitoring, control algorithm

Il Giornale di AMD, 2010;13:49-54



Riassunto

Il percorso di integrazione tra sistemi per l'erogazione sottocutanea di insulina (CSII) e sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM) ha superato diverse tappe ma non ancora raggiunto l'obiettivo della chiusura dell'ansa. La terapia insulinica intensiva mediante microinfusore ha consolidato il suo ruolo nelle principali raccomandazioni di cura, come il NICE inglese e gli Standard di cura Italiani. Il monitoraggio glicemico continuo è in fase di graduale introduzione nella pratica clinica. Gli aspetti più avanzati della ricerca si concentrano sull'integrazione tra i due sistemi sia attraverso algoritmi decisionali per un efficace utilizzo del monitoraggio "Real Time" che attraverso l'integrazione con controllo automatico dell'erogazione dell'insulina. L'integrazione automatizzata è in fase di studio in diverse situazioni: prevenzione e protezione dall'ipoglicemia, fase post-prandiale e periodi interprandiali. Gli studi hanno ottenuto successi iniziali in particolare nel controllo glicemico nei momenti interprandiali, più complesso è l'utilizzo dei diversi algoritmi di controllo proposti in momenti di maggior dinamicità della glicemia.

Summary

The path toward the integration between systems for the delivery of subcutaneous insulin (CSII) and continuous glucose monitoring systems (CGM) achieved different outcomes but has not yet reached the goal of closing the loop. The intensive insulin therapy by pump has consolidated its role in different recommendations, such as NICE and Italian Standards of care. The CGM system is gradually being introduced into clinical practice. The most advanced areas of research focus on the interaction between the two systems both through decisional algorithms for efficient use of "Real Time" monitoring and through integration with automatic delivery of insulin. Automated integration is being studied in various situations: prevention and protection by hypoglycemia, post-prandial hyperglycemia and interprandial stages. Studies have scored initial successes especially in glycemic control during interprandial stages, meanwhile the use of different control algorithms proposed in periods of dynamic blood glucose variations is more complex.

Introduzione

L'integrazione tra sistemi per l'erogazione continua sottocutanea dell'insulina (CSII) e sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM) rappresentano un percorso a tappe verso la chiusura dell'ansa.

Questo percorso si è arricchito di molti elementi ma non vediamo ancora con chiarezza l'avvicinarsi della realizzazione di un Pancreas Artificiale totalmente automatico.

Gli ingredienti essenziali di questo progetto ed ora non ancora pienamente disponibili sono chiaramente delineati da Aaroon Kovalsky (1a) molto brevemente indica come elementi mancanti:

Sensori più affidabili e robusti rispetto a quelli attualmente disponibili;

Un sistema con controlli ridondanti, che permetta di eliminare o minimizzare il rischio di errori nella calibrazione;

Una insulina più ultra-rapida rispetto agli analoghi ad azione rapida oggi utilizzati per superare l'ostacolo della via di somministrazione sottocutanea e relativa farmacodinamica.

Gli studi sull'applicazione delle tecniche di monitoraggio continuo del glucosio in "real Time" orientate al paziente per il Diabete tip 1 con diverso grado di controllo glicemico rendono evidente che il tempo passato fuori limiti durante la giornata della glicemia (70-140 mg/dl)

Dai risultati degli studi effettuati per valutare l'impatto dell'utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia "real time" (1), nelle persone con T1DM con diverso grado di controllo glicemico, emerge come pur disponendo di un device che informa continuamente sul valore glicemico ed allerta in caso di iper od ipoglicemia, anche nei soggetti con HbA1c più prossima al target, il tempo trascorso, nella giornata, al di fuori della soglia supera le 10 ore per l'iper e l'ora per l'ipoglicemia.

Se il goal finale, quindi, del pancreas artificiale dovrà essere quello di permettere alle persone con diabete di tipo 1 di riconquistare una condizione stabile di normoglicemia, un obiettivo che potremmo centrare nel più immediato futuro, lungo il percorso verso la chiusura dell'ansa, sarà invece, quello di minimizzare le esposizioni alla iperglicemie ed alle ipoglicemie.

L'integrazione tra CSII e CGM presentano un terreno di elevato investimento tecnologico ed anche di coinvolgimento del team curante e dei pazienti ed inoltre un contesto nel quale la tradizionale verifica medico-scientifica attraverso trial clinici presenta delle difficoltà come accade con l'utilizzo di strumenti che limitano e condizionano la selezione dei pazienti e il trial in cieco.

L'interazione tra sistemi per il monitoraggio glicemico continuo e la CSII rappresenta un terreno fertile sia per lo sviluppo di componenti tecnologiche di automazione dell'interazione che per l'approfondimento di aspetti di autogestione avanzata della terapia insulinica.

La valutazione predittiva della terapia insulinica è resa complessa da numerosi fattori: attività fisica, momento del pasto e quota di carboidrati, insulina con le sue variabili (sensibilità, profilo d'azione, assorbimento dal sottocutaneo), ma sicuramente l'osservazione del "pattern" glicemico è un elemento che racchiude in se molte potenzialità per supportare l'algoritmo decisionale avendo a disposizione la registrazione "real Time" della glicemia e non solo alcuni punti glicemici.

L'accuratezza raggiunta dagli strumenti per il CGM rende possibile l'avvio di programmi di integrazione tra i device (2)

L'integrazione passa attraverso la creazione esperienziale di algoritmi decisionali per il paziente e attraverso lo sviluppo di una progressiva integrazione automatica tra CGM e CSII.

Il Microinfusore (CSII)

Il Microinfusore è una opzione terapeutica sempre più frequentemente offerta alle persone con diabete di tipo 1.

I risultati della ultima survey nazionale sull'argomento, pubblicata nel 2006 da Bruttomesso et al (3), forniscono un dato pari a circa 3000 pazienti trattati con il microinfusore nel periodo della osservazione. I servizi di diabetologia, che avevano risposto alla survey erano il 26 % dei servizi censiti dall'AMD sul territorio nazionale nel 2003 (4). I dati di Bruttomesso evidenziavano una crescita nel numero di soggetti con CSII notevole rispetto all'inizio degli anni 2000.

Sulla base dei dati di vendita resi disponibili dalle aziende impegnate nella commercializzazione dei device, il nu-

mero di persone con T1DM, trattate con micropompa, era già alla fine del 2007 superiore ai 5000, mentre oggi si attende, con buona probabilità, oltre ai 10000 pazienti.

Il fine della terapia insulinica nel T1DM è quello di mimare al meglio la funzione b-cellulare. Per tale scopo le opzioni a nostra disposizione sono oggi la terapia insulinica multidose giornaliera (MDI) con analoghi lenti e rapidi dell'insulina (5), o la CSII.

Il pregio degli attuali analoghi dell'insulina ad azione basale sono la durata ed il profilo sostanzialmente "peakless" ma nella pratica clinica possiamo individuare la necessità di avere un profilo basale più articolato e personalizzato, in effetti una osservazione pubblicata nel 2004 da Davidson (6) evidenziava come esistesse una differenza di oltre mezzo punto di HbA1c fra i pazienti che utilizzavano un solo profilo giornaliero di insulinizzazione basale, ovvero quelli che mimavano l'insulinizzazione offerta da un analogo basale ed i soggetti che, invece, utilizzavano differenti modalità di erogazione insulinica basale nelle 24 ore.

Il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha recentemente pubblicato un Technology Assessment sulla terapia con microinfusore (8). solo 4 trial randomizzati controllati (RCT) erano analizzati nel documento ed uno evidenziava una significativa differenza fra la CSII e l'MDI, mentre nei 3 rimanenti, non si aveva chiara l'evidenza di una superiorità della CSII. L'analisi allargata ai 48 studi osservazionali disponibili sull'argomento, invece rivelava come nella maggior parte di questi alla fine del periodo di osservazione la emoglobina glicata (HbA1c) apparisse significativamente inferiore nel gruppo trattato con CSII. Gli autori, con forte spirito di attenzione alla realtà clinica, osservavano come il ricorso a studi osservazionali potesse comportare sì un rischio d'errore superiore rispetto ai RCT, ma come d'altra parte, questi studi fossero di maggior durata, considerassero un numero maggior di soggetti che risultavano avere maggiori probabilità di essere rappresentativi delle persone che vengono "selezionate" per l'avvio alla terapia con microinfusore.

Quando guardiamo ai criteri di selezione dei pazienti gli esperti (9, 10) sottolineano come anche le linee guida NICE (11) avevano già evidenziato, come nei pazienti in modesto controllo glicemico la CSII, anche se confrontata con MDI ottimizzata, risulti sempre più efficace nella riduzione della HbA1c.

Lo studio caso controllo Italiano Equality One, disegnato per il confronto della qualità della vita e della soddisfazione sul trattamento nei diabetici di tipo 1 trattati con CSII o con MDI (12) ha dimostrato come, il gruppo trattato con CSII, caratterizzato da una maggiore durata del diabete ed una più alta frequenza di complicanze microangiopatiche, evidenziasse comunque una migliore qualità della vita e maggior soddisfazione relativa al trattamento insulinica. Risultato questo attribuibile ad una maggiore flessibilità nello stile di vita ed ad una minore timore delle ipoglicemie.

Questa la raccomandazione proposta dalla recente seconda edizione degli Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito (7) "Nei pazienti ove sia un processo di verifica

dell'educazione, sia l'utilizzo di uno schema di terapia insulinica basal-bolus (con analoghi ad azione rapida e lenta) non determini il raggiungimento del buon controllo metabolico, o si accompagni ad ipoglicemie frequenti e/o asintomatiche è appropriata la prescrizione della terapia con microinfusore (Livello di prova I, Forza della raccomandazione B.)"

Sistemi per il Monitoraggio Glicemico Continuo (CGM)

Il monitoraggio glicemico in continuo (CGM) può essere oggi considerato come un importante strumento in grado di migliorare il controllo glicemico nei pazienti in trattamento insulinico come proposto nella raccomandazione contenuta negli Standard di Cura Italiani per il diabete (7): Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) nei diabetici di età superiore ai 25 anni in terapia insulinica intensiva è uno strumento utile per ridurre l'HbA1c. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B); Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA1c in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B); Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Da tecnologica inizialmente introdotta nella pratica clinica come strumento di analisi retrospettiva professionale a strumenti ora in grado di essere utilizzati in tempo reale, per prolungati periodi di tempo e quindi affidati anche alla gestione quotidiana del paziente.

Il CGM di fatto consente la valutazione della variabilità glicemica e dei trend di variazione della glicemia nel tempo diventando supporto per le modifiche degli schemi di terapia del singolo oltre che strumento professionale di analisi in diverse situazioni cliniche.

Dopo l'approvazione per l'utilizzo clinico da parte della FDA nel 1999, il CGMS® (Medtronic

Minimed, Northridge, CA, USA) è stato il primo sensore per il monitoraggio glicemico in continuo ad essere valutato in ambito clinico nel paziente con diabete ed in altre condizioni cliniche. La tecnologia dei sistemi di monitoraggio minimamente invasivi mette a disposizione diversi strumenti: Il GlucoDay® (A. Menarini Diagnostics, Florence, Italy), Guardian Real-Time e Paradigm link Continuous Monitoring System (Medtronic Minimed), Il Free Style Navigator Continuous Glucose Monitor (Abbott Laboratories, Alameda, CA, USA), Short-Term Continuous Glucose Monitoring System (STS) Seven (Dexcom, San Diego, CA, USA). Sono molti i filoni di ricerca per strumenti non invasivi, sull'utilizzo di ultrasuoni o molecole di fluorescenza, sulla microdialisi (13).

L'accuratezza dei sistemi di monitoraggio continuo è da correlare al fenomeno fisiologico del ritardo o "Lag-time" riferito alla determinazione capillare della glicemia e naturalmente alla calibrazione del sistema. Numerosi sono i fattori che concorrono in varia misura alla generazione del "lag time": flusso ematico, equilibrio del glucosio attraverso

la barriera capillare ed aspetti dipendenti dalla tecnologia dei dispositivi come frequenza di campionamento, dimensioni del sensore. La calibrazione viene consigliata in momenti di stabilità della glicemia: variazione < 10% nell'arco di 9 minuti per il GlucoDay® (14), e velocità di variazione glicemica < 2 mg/dl/min per il CGMS® ed il Freestyle Navigator (15,16). Gli standard dell'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione (ISO15197) per l'accuratezza dei sistemi di misurazione della glicemia richiedono che un valore misurato sia compreso nei 15 mg/dl di differenza per valori di glicemia < 75 mg/dl rispetto a sistema di riferimento e nel 20% per un valore superiore ai 75 mg/dl, l'accuratezza clinica di 4 diversi strumenti valutata in condizioni di euglicemia ed ipoglicemia durante clamp ha evidenziato come la differenza relativa media rispetto al sistema di riferimento risulti sostanzialmente simile nei diversi dispositivi e pari a circa il 15% (17)

L'interazione CGM-CSII: gestione diretta da parte del paziente: algoritmi decisionali

I vantaggi in termini di miglioramento della emoglobina glicosilata, riduzione delle escursioni ipoglicemiche ed iperglicemiche e del tempo speso in ipoglicemia ed iperglicemia (18-21) osservati negli studi sull'uso "real Time" dei sistemi CGM possono consolidarsi se il paziente acquista strumenti per intervenire in risposta al comportamento della glicemia con algoritmi di autogestione della terapia insulinica.

Le principali esperienze pubblicate derivano dai lavori del "Diabetes Research in Children Network (DirecNet) che da tempo si è impegnato nella valutazione del CGM in "Real Time" (22).

Per rendere efficace l'utilizzo "Real-Time" del CGM in corso di terapia insulinica intensiva è necessario che il paziente sappia come utilizzare dinamicamente le informazioni fornite dal device. Il DirecNet ha sviluppato una modalità di gestione da parte del paziente delle informazioni derivanti dal monitoraggio nel DirecNet Treatment Algorithm (DATA) (23).

L'algoritmo per un utilizzo dei dati del CGM si basa sull'osservazione del pattern del profilo glicemico con lo scopo di trasformare l'informazione "statica" della glicemia in una informazione "dinamica" in grado di aiutare a prevedere il comportamento della glicemia insieme alle informazioni derivanti dagli altri tradizionali elementi (conta dei carboidrati, attività fisica, stato di salute) aumentando quindi le possibilità di successo della terapia insulinica (24).

La proposta di integrazione del DATA è stata applicata nel contesto di uno studio di fattibilità dell'utilizzo del Free-Style Navigator® (Abbot Diabetes Care) condotto in ambito pediatrico(24).

Il modello decisionale proposto nel protocollo tiene conto, per impostare la terapia ai pasti ed il trattamento dell'ipoglicemia, dell'informazione derivante dal grafico di tendenza della glicemia.

Una recente esperienza Australiana di applicazione di un algoritmo per la gestione della CSII sulla base dei dati

dell'utilizzo "Real-Time" del CGM presenta risultati articolati con una risposta favorevole all'algoritmo, maggior numero di casi con emoglobina glicosilata $\leq 7\%$ e ritorno a valori superiori di glicata con l'abbandono dello stesso, ma non evidenzia una differenza significativa tra pazienti avviati e non al protocollo (25).

Gli autori stessi segnalano come una criticità sia nel disegno dell'algoritmo nato da una conoscenza solo iniziale del sistema CGM in Real Time.

L'integrazione possibile nei sistemi con microinfusore "Sensor Aumented" come il Paradigm Real Time permette inoltre un efficace utilizzo retrospettivo dei dati trasmessi dal microinfusore al software CareLink© associando nelle videate i dati del sensore con i dati relativi all'erogazione di insulina: boli, basale e dati del calcolatore di Bolo (26).

Sicuramente l'integrazione tra terapia insulinica intensiva e monitoraggio glicemico continuo si accresce dall'esperienza derivante dalla strutturazione di percorsi di educazione-terapeutica per il paziente è comunque vero che i sistemi che prevedono il microinfusore per insulina ed il sensore integrati hanno le maggiori potenzialità per migliorare la gestione della terapia insulinica in particolare con la possibilità di aiutare a prevedere e prevenire gli episodi ipoglicemici e meglio sfruttare il calcolatore di bolo sebbene sia necessario aumentare l'esperienza in questa direzione.

L'interazione CGM-CSII attraverso la creazione di sistemi automatici

Tra i problemi non ancora risolti della gestione della terapia insulinica il rischio ipoglicemico e gli eventi ipoglicemici gravi hanno una importanza primaria ed in particolare gli episodi che occorrono durante il sonno. Nel Diabetes Control and Complication Trial il 55% delle ipoglicemie gravi occorrevano nelle ore notturne (27) e questa eventualità è particolarmente frequente nei bambini (28) sebbene l'uso del microinfusore abbia ridotto ma non eliminato questa criticità della terapia insulinica intensiva (29). Appare quindi logico che il primo campo di applicazione di algoritmi automatici sia stato quello dell'ipoglicemia con l'intento di aumentare la sicurezza della terapia insulinica.

Il CGM aveva rinsaldato la conoscenza dell'elevata frequenza di episodi ipoglicemici notturni non avvertiti come nello studio di Bruce Buckingham condotto nel 2005 con il GlucoWatch G2 Biographer (30).

Il primo studio è stato condotto su 22 soggetti con diabete tipo 1 in terapia con CSII utilizzando come CGM il FreeStyle Navigator (Abbot Diabetes care) per i quali in occasione di un primo studio l'aumento medio del 25% dell'erogazione basale dell'insulina tale da indurre un progressivo calo della glicemia permetteva di stimare la sensibilità all'insulina. Nel corso di un successiva fase dello studio l'evento ipoglicemico indotto da un aumento dell'erogazione dell'insulina basato appunto sulla sensibilità stimata, veniva attivato l'algoritmo predittivo che sospendeva l'erogazione sulla base di una soglia stabilità di 80 g/dl e con un orizzonte temporale di 30 o di 45 minuti e per un tempo di

90 minuti. Con un orizzonte predittivo di 45 minuti per il raggiungimento della soglia ipoglicemia la prevenzione della potenziale ipoglicemia nel 80% dei casi senza rebound iperglicemico (31).

Una successiva esperienza condotta presso la Yale University School of Medicine in ambito pediatrico ha ulteriormente esplorato la possibilità di un'interazione tra CSII e CGM attraverso l'utilizzo di un algoritmo per la regolazione dell'erogazione di insulina: external Physiological Insulin Delivery (ePID) (32). In tale esperienza venivano osservate 18 sospensioni dell'erogazione dell'insulina di durata superiore al 60 minuti (durata media 90 ± 18 minuti, ambito 60-132 minuti), in 4 occasioni veniva raggiunto comunque il nadir di 60 mg/dl e tre di questi eventi sarebbero stati intercettati dall'allarme ipoglicemia posto a 70 mg/dl (33). In nessuna occasione si è avuta successiva iperglicemia (glicemia media alla fine del periodo di sospensione 85 ± 61 mg/dl) o chetosi.

Una recente esperienza di applicazione di protocollo predittivo dell'ipoglicemia permetteva di prevenire l'ipoglicemia nel 75% delle notti (84% degli eventi) (34).

Queste esperienze mettono in luce alcuni aspetti sui quali indirizzare gli studi: considerare nell'algoritmo l'attività residua della "insulin-on-board" del precedente eventuale bolo insulinico e della insulina erogata come basale; considerare la possibilità di aumentare il tempo di predizione per il raggiungimento della soglia ipoglicemia impostata per attivare l'autosospensione; ottimizzare la calibrazione del sistema CGM prima del riposo notturno.

È in corso presso l'Università di Padova e di Montpellier uno studio per l'applicazione di un algoritmo di integrazione CGM-CSII il "Model Predictive Control (MPC) che ha fornito risultati preliminari incoraggianti sul controllo, in particolare interprandiale della glicemia in diabetici tipo 1 (35,36).

L'esperienza più forte deriva poi dal raffinato studio randomizzato condotto presso l'Università di Cambridge (37) che, utilizzando un sistema "Closed-loop" a controllo manuale, ha confermato come il controllo tramite algoritmo della erogazione notturna di insulina riduca il rischio ipoglicemico aprendo la strada a sistemi che possano incorporare appunto algoritmi per la gestione nelle fasi interprandiali ed in particolare notturne della glicemia.

Questi studi preliminari proseguono sul percorso della chiusura dell'ansa e nel presente hanno aperto la strada alle prime applicazioni cliniche di integrazione semiautomatica tra CSII e CGM.

È attualmente commercializzato il primo sistema integrato CGM-CSII (Paradigm VEO© medtronic) che incorpora un algoritmo di autosospensione, l'autosospensione si attiva per due ore quando è raggiunto un valore glicemico soglia prestabilito e il soggetto non ha risposto al segnale di allarme attivo dal microinfusore. Durante la sospensione lo strumento segnala sul display la necessità di un intervento medico urgente e ripete il segnale d'allarme, al termine della sospensione di due ore riattiva la basale, se dopo 4 ore la glicemia è ancora sotto la soglia di ipoglicemia prestabilita il ciclo di sospensione si ripete.

Diversi studi hanno analizzato il rischio di iperglicemia dopo sospensione dell'erogazione insulinica (38-40) e da questi lavori emerge come una sospensione non superiore alla due ore non dia origine ad un eccessivo incremento della glicemia.

Per quanto riguarda la possibilità di integrazione in risposta all'iperglicemia attualmente gli algoritmi sono in grado di reagire alla risposta glicemica del pasto solo in modo incompleto, a questo riguardo è interessante osservare come far precedere il pasto da un una percentuale del bolo stimato dal paziente per il pasto (25%) migliori poi la riposta dell'algoritmo automatico (41).

La strada verso la chiusura dell'ansa procede anche sul fronte dell'utilizzo di sistemi bi-ormonali che prevedano l'erogazione di glucagone per il controllo dell'ipoglicemia e per la ricerca di una riduzione della variabilità glicemica anche nella fase post-prandiale. Dopo le prime esperienze sull'animale (42) le applicazioni in diabetici Tipo 1 (43,44) confermano l'applicabilità del modello biormonale, pur nella sua complessità tecnica.

In sintesi abbiamo ora a disposizione un algoritmo automatico di sospensione dell'erogazione di insulina, idoneo alla protezione del paziente ed alla limitazione delle possibilità di danno da ipoglicemia grave con evidenti possibili vantaggi in ambito di terapia CSII nei soggetti prone all'ipoglicemia, nei soggetti con sindrome da ipoglicemia inavvertita, in pediatria, le esperienze in ambito di ricerca permettono di vedere la possibilità di un controllo delle fasi interprandiali, un intervento di tipo preventivo dell'ipoglicemia e poi di interventi mirati al controllo dell'iperglicemia e lo sviluppo di sofisticati sistemi bi-ormonali.

Gli ambiti di ricerca clinica applicata all'interazione tra sistemi per il monitoraggio continuo e microinfusori per insulina sono molteplici e si muovono, come esposto, su percorsi diversi orientati a valorizzare sia la componente umana che la componente tecnologica tesi al raggiungimento della ideale chiusura dell'ansa.

BIBLIOGRAFIA

1. Kowalski AJ. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 Suppl 1:S113-9
2. Boris Kovatchev, Stacey Anderson, Lutz Heinemann, and William Clarke. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes care,* 31(6):1160-1164, June 2008.
3. Bruttomesso D, Costa S, Crazzolaro D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A. Italian Study Group on Diffusion. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;74: Suppl 1, S130-S134.
4. Rapporto sociale diabete 2003. http://www.infodiabetes.it/documenti_amd/rapporto_diabete_2003.asp. (Ultimo accesso 24/04/2010)
5. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11:372-8
6. Davidson P, Hebblewhite H, Steed RD, Bode B. The suboptimal roadmap to the intensive therapy target. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6:17-9
7. AMD, SID, Diabete Italia. Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf (ultimo accesso 24-04-2010).
8. Institute for health and clinical excellence (NICE) Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Review of technology appraisal guidance 57 <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA151/Guidance/pdf/English> (ultimo accesso 24-04-2010).
9. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 99-111
10. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycemia and glycaemic control in Type 1 diabetes; meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25: 765-774
11. Institute for health and clinical excellence (NICE) Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Review of technology appraisal guidance 57 <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA151/Guidance/pdf/English> (ultimo accesso 24-04-2010).
12. EQUALITY 1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med.* 2008 Feb;25(2):213-20.
13. Heinemann L. Future diagnostic possibilities with continuous glucose monitoring and their indications in daily life. *MMW Fortschr Med* 2008;150:47-9
14. Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Bolli GB. Evaluation of the accuracy of a microdialysis-based glucose sensor during insulin-induced hypoglycemia, its recovery, and post-hypoglycemic hyperglycemia in humans. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:326-37.
15. The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:781-9.
16. Buckingham BA, Kollman C, Beck R, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:318-25.
17. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008;31:1160-4
18. Dorothee Deiss, Jan Bolinder, Jean-Pierre P. Riveline, Tadej Battelino, Emanuele Bosi, Nadia Tubiana-Rufi, David Kerr, and Moshe Phillip. Improved glycaemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care,* 29(12):2730-2732, December 2006.
19. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Bruce Buckingham, Roy W. Beck, William V. Tamborlane, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Rosanna Fiallo-Scharrer, Nelly Mauras, Katrina J. Ruedy, Michael Tansey, Stuart A. Weinzimer, and Tim Wysocki. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics,* 151(4), October 2007.
20. Satish Garg, Howard Zisser, Sherwyn Schwartz, Timothy Bailey, Roy Kaplan, Samuel Ellis, and Lois Jovanovic. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time

- continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 29(1):44–50, January 2006.
21. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, William V. Tamborlane, Roy W. Beck, Bruce W. Bode, Bruce Buckingham, H. Peter Chase, Robert Clemons, Rosanna Fiallo-Scharer, Larry A. Fox, Lisa K. Gilliam, Irl B. Hirsch, Elbert S. Huang, Craig Kollman, Aaron J. Kowalski, Lori Laffel, Jean M. Lawrence, Joyce Lee, Nelly Mauras, Michael O'Grady, Katrina J. Ruedy, Michael Tansey, Eva Tsalikian, Stuart Weinzimer, Darrell M. Wilson, Howard Wolpert, Tim Wysocki, and Dongyuan Xing. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*, 359(14):1464–1476, October 2008.
 22. Diabetes Research in Children Network (DIRECNET) Study Group. The accuracy of the cgms in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (direcnet) accuracy study. *Diabetes technology & therapeutics*, 5(5):781–789, 2003.
 23. Diabetes Research In Children Network (DirecNet) Study Group, Bruce Buckingham, Dongyuan Xing, Stu Weinzimer, Rosanna Fiallo-Scharer, Craig Kollman, Nelly Mauras, Eva Tsalikian, William Tamborlane, Tim Wysocki, Katrina Ruedy, and Roy Beck. Use of the direcnet applied treatment algorithm (data) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the freestyle navigator). *Pediatric diabetes*, 9(2):142–147, April 2008.
 24. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Bruce Buckingham, Roy W. Beck, William V. Tamborlane, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Rosanna Fiallo-Scharer, Nelly Mauras, Katrina J. Ruedy, Michael Tansey, Stuart A. Weinzimer, and Tim Wysocki. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*, 151(4), October 2007.
 25. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Farish S, Hamblin PS, O'Connell MA, Rodda C, Rowley K, Teede H, O'Neal DN. Evaluation of an Algorithm to Guide Patients with Type I Diabetes Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) on How to Respond to Real-Time Continuous Glucose Levels- A Randomised Control Trial. *Diabetes Care*. 2010 Mar 9
 26. John Mastrototaro and Scott Lee. The integrated minimized paradigm real-time insulin pump and glucose monitoring system: implications for improved patient outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*, 11 Suppl 1, June 2009
 27. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes care*, 18(11):1415–1427, November 1995.
 28. E. A. Davis, B. Keating, G. C. Byrne, M. Russell, and T. W. Jones. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with iddm. *Diabetes care*, 20(1):22–25, January 1997.
 29. J. C. Pickup and A. J. Sutton. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 25(7):765–774, July 2008.
 30. Bruce Buckingham, Jen Block, Jonathan Burdick, Andrea Kalajian, Craig Kollman, Michael Choy, Darrell M. Wilson, Peter Chase, and Diabetes Research in Children Network. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes technology & therapeutics*, 7(3):440–447, June 2005.
 31. Bruce Buckingham, Erin Cobry, Paula Clinton, Victoria Gage, Kimberly Caswell, Elizabeth Kunselman, Fraser Cameron, and H. Peter Chase. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(2):93–97, February 2009
 32. Garry M. Steil, Kerstin Rebrin, Robert Janowski, Christine Darwin, and Mohammed F. Saad. Modeling beta-cell insulin secretion—implications for closed-loop glucose homeostasis. *Diabetes technology & therapeutics*, 5(6):953–964, 2003
 33. Eda Cengiz, Karena L. Swan, William V. Tamborlane, Garry M. Steil, Amy T. Steffen, and Stuart A. Weinzimer. Is an automatic pump suspension feature safe for children with type 1 diabetes? an exploratory analysis with a closed-loop system. *Diabetes technology & therapeutics*, 11(4):207–210, April 2009
 34. Buckingham B, Chase HP, Dassau E, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Wilkinson J, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Doyle FJ 3rd. Prevention of Nocturnal Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Care*. 2010 Mar 3
 35. Bruttomesso D, Farret A, Costa S, Marescotti MC, Vettore M, Avogaro A, Tiengo A, Dalla Man C, Place J, Facchinetti A, Guerra S, Magni L, De Nicolao G, Cobelli C, Renard E, Maran A. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in padova and montpellier. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Sep 1;3(5):1014-21
 36. Magni L, Raimondo DM, Bossi L, Man CD, De Nicolao G, Kovatchev B, Cobelli C. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Nov;1(6):804-12.
 37. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Willinska ME, Acerini CL, Dunger DB. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):743-51.
 38. B. Guerci, L. Meyer, A. Sallé, A. Charrié, B. Dousset, O. Ziegler, and P. Drouin. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(8):2673–2678, August 1999.
 39. N. Attia, T. W. Jones, J. Holcombe, and W. V. Tamborlane. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated iddm. *Diabetes care*, 21(5):817–821, May 1998.
 40. Howard Zisser. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycemic excursions. *Diabetes care*, 31(2):238–239, February 2008.
 41. Stuart A. Weinzimer, Garry M. Steil, Karena L. Swan, Jim Dziura, Natalie Kurtz, and William V. Tamborlane. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes care*, 31(5):934–939, May 2008
 42. Khatib FH, Jiang J, Damiano ER. A feasibility study of bihormonal closed-loop blood glucose control using dual subcutaneous infusion of insulin and glucagon in ambulatory diabetic swine. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1;3(4):789-803.
 43. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherland RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2010 Apr 14;2(27):27ra27
 44. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Yuen KC, Kagan R, Ward WK. Novel Use of Glucagon in a Closed-Loop System for Prevention of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Mar 23.

Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. III parte

G. Fatati¹, F. Cortinovis², L. Fontana³, S. Leotta³, G. Marelli⁴, E. Mirri¹, M. Parillo⁵, M. Tagliaferri⁶, F. Tomasi⁷, C. Tubili⁸

fatati.giuseppe@tiscali.it

giuseppe.morelli@aovimercate.org

s.leotta@tiscali.it

Parole chiave: diabete, iperglicemia da stress, supporto nutrizionale, nutrizione artificiale

Key words: diabetes, stress hyperglycemia, nutritional support, artificial nutrition

Il Giornale di AMD, 2010;13:55-64



di mortalità ed allungamento della degenza. Viceversa, studi di intervento documentano che uno stretto controllo glicemico migliora significativamente la prognosi ed è anche riconosciuto che il buon controllo glicemico è di fondamentale importanza nel paziente critico in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari ha focalizzato l'attenzione sul controllo dell'iperglicemia post-prandiale, sulla variabilità glicemica e sull'emoglobina glicata. Molti pazienti ospedalizzati non ricevono un supporto nutrizionale adeguato alle proprie necessità o indirizzato alla prevenzione e cura della malnutrizione proteica (PEM): una delle ragioni di un inadeguato trattamento è dovuta ad un inadeguato controllo glicemico. In questo senso l'iperglicemia è il principale ostacolo alla pratica di un adeguato supporto nutrizionale. In altre parole, una nutrizione artificiale praticata senza adeguato trattamento insulinico può causare scompenso metabolico grave. Il Gruppo di Studio ADI-AMD (Associazione Italiana di Dietologia e Nutrizione Clinica - Associazione Medici Diabetologi) hanno sottoposto a revisione le raccomandazioni emanate nel 2005. Il livello di prova fornito per ogni raccomandazione è stato classificato in accordo con "the National Guidelines Plan". Il documento riporta gli obiettivi considerati desiderabili per la gestione della maggior parte con iperglicemia e che ricevono nutrizione artificiale. Comorbidità ed altri fattori connessi giustificano scelte differenti in specifici casi.

Riassunto

La prevalenza di diabete in pazienti ricoverati non è stimabile esaustivamente: nel 2000 il 12,5% dei pazienti dimessi dagli ospedali USA avevano diagnosi di diabete. In Italia disponiamo di informazioni limitate e variabili: il 6% di diagnosi di diabete in pazienti dimessi da ospedali in Campania ed il 21% in Emilia Romagna. Questi dati non considerano l'iperglicemia da stress. Vi sono infatti tre possibili forme di iperglicemia intraospedaliera: diabete diagnosticato prima dell'ospedalizzazione, diabete diagnosticato durante il ricovero e iperglicemia da stress, ovvero iperglicemia evidente durante la degenza, seguita da normoglicemia dopo la dimissione. Studi osservazionali indicano chiaramente quando l'iperglicemia, sia da diabete noto che da stress, peggiori la prognosi, provocando incremento di morbilità,

Summary

The prevalence of diabetes in hospitalized patients is not well identified; in year 2000, 12.5% of patients discharged from U.S. hospitals were diagnosed as having diabetes. In Italy data are limited; in Campania, these data show a 6% prevalence of diabetes in discharged patients, while in Emilia Romagna it reaches 21%. These data do not consider stress hyperglycemia. There are in fact three categories of people who may have hyperglycemia during hospitalization: those with known diabetes diagnosed before hospitalization; those with diabetes diagnosed during hospitalization; and those with stress hyperglycemia, i.e. hyperglycemia occurring during hospitalization, but decreasing at the time of discharge. Observational studies have clearly shown how hyperglycemia leads to a worsening of prognosis because of increased morbidity and mortality and of longer hospitalization

1 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, Santa Maria Hospital, Terni

2 Clinical Nutrition Unit; Bergamo Hospital, Bergamo

3 Diabetes Centre, Sandro Pertini Hospital, Rome

4 Diabetes Centre, General Hospital, Desio

5 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, San Sebastiano Hospital, Caserta

6 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Timoteo Hospital, Termoli

7 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Anna Hospital, Ferrara

8 Diabetes Centre, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome

in cases of known diabetes and of stress hyperglycemia. Intervention studies have confirmed that strict glycaemic control brings about significant improvement of prognosis, thus the importance of good glycaemic control is recognized today, also for critically ill patients receiving artificial nutrition. In recent years, the interest in prevention of microangiopathic and macroangiopathic complications has shifted the interest toward hyperglycemic peaks and glycaemic variability, along with the "glycated hemoglobin" factor. In hospitals most patients do not receive adequate nutritional support for their calorie requirements, either for preventing or curing protein-energy malnutrition (PEM). One of the reasons for inadequate treatment is precisely the fear of worsening hyperglycemia; in this perspective, hyperglycemia is considered the major obstacle in practicing proper nutritional support. On the other hand, the use of artificial nutrition without an adequate insulin therapy may cause a serious metabolic decompensation. The ADI-AMD (Italian Dietetics and Clinic Nutrition Association- Diabetologist Association) Diabetes study group (GS) considered advisable to review the previous recommendations drawn up in 2005. The scientific proof level at the basis of each recommendation was classified according to that provided for by the National Guidelines Plan. The document reports the objectives considered desirable in handling the majority of the patients with hyperglycemia while receiving artificial nutrition; comorbidity and other factors connected with the individual case may justify different choices.

Nutrizione enterale e trattamento insulinico

R: Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE. Livello di Prova V, Forza B.

R: Se le miscele per NE vengono somministrate in continuo può essere utilizzato un analogo a lunga durata d'azione sottocute per correggere l'iperglicemia. Livello di Prova V, Forza B

R: In caso di NE ciclica che preveda un tempo di 10-12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina ad azione intermedia con una piccola dose di insulina rapida. Livello di Prova V, Forza B

R: Se si utilizza una metodica intermittente deve essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus. Livello di Prova V, Forza B

K: La somministrazione in continuo a basso flusso delle miscele per la NE è preferibile anche nelle persone con iperglicemia.

K: L'utilizzo di una pompa peristaltica riduce al minimo i rischi delle oscillazioni glicemiche.

Non ci sono trials clinici confrontabili che prendano in esame le differenti strategie di trattamento insulinico nelle persone con iperglicemia in NE^{1,2,3}. Il trattamento insulinico è in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE:

1) Nutrizione continua: prevede la somministrazione del volume prescritto di miscela a velocità costante durante un periodo di 20-24 ore e rappresenta la modalità più vantaggiosa ed efficace in quanto riduce la velocità di riempimento gastrico e diminuisce gli effetti collaterali gastrointestinali.

Quando la nutrizione è somministrata in maniera continua, l'intake di carboidrati per ora di infusione ri-

mane costante. Il modello sottocutaneo più comunemente utilizzato, in questo caso, risulta ancora essere l'insulina basale due volte al giorno ogni 12 ore. Può essere utile una piccola dose di insulina pronta all'inizio della NE. L'utilizzo degli analoghi a lunga durata di azione sottocute deve essere considerato appropriato; l'insulina glargine può essere somministrata una volta al giorno^{4,5,6,7,8, 9,10}. La dose iniziale di insulina, nel paziente in precedenza trattato con altri schemi e stabilizzato, può essere calcolata considerando almeno la media dell'insulina praticata nei due giorni precedenti⁷.

Alcuni autori consigliano di iniziare con una dose ridotta di analogo a lunga durata di azione correggendo gradatamente le iperglicemie con insulina rapida e progressivamente aggiustando i dosaggi³. Il rischio dell'analogo a lunga durata di azione, se si usano alti dosaggi, potrebbero essere le ipoglicemie quando viene interrotta la NE per motivi tecnici legati o alla stessa nutrizione o alla patologia di base. È sufficiente l'utilizzo di una pompa peristaltica che riduce al minimo i rischi dell'ipoglicemia e un'attento monitoraggio glicemico, nel momento in cui si decide la sospensione della NE, per evitare possibili problemi³. La necessità del lavaggio del SNG con 20-30 ml di acqua ogni 8-12 ore, come comunemente consigliato per evitare l'occlusione del lume⁸, non è considerato un ostacolo all'utilizzo di un analogo a lunga durata di azione.

2) Nutrizione enterale ciclica o notturna: in caso di NE ciclica che preveda un tempo di 10-12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina ad azione intermedia con una piccola dose di insulina rapida. In alternativa possono essere utilizzati analoghi lenti. Alcuni soggetti potrebbero trarre beneficio dalle premiscelate⁹.

3) Nutrizione in boli: se si utilizza una metodica, sempre intermittente, che preveda la suddivisione della quantità totale di miscela in porzioni uguali somministrate più volte al giorno per un periodo di 20-30 minuti può essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus, considerando questa metodica molto simile alla normale alimentazione.

Le dosi andrebbero calcolate controllando la glicemia prima dell'inizio della NE e due ore dopo il termine^{3,9}.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale 2002; S5: 95-7.
2. SINPE: Manuale di Nutrizione artificiale. Guida Ed. 2005.
3. Clement S, Braithwaite S S, Ahmann A, Smith E P, Schafer R G, Hirsch I B. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals 2004; 27: 553-91.
4. Darcy Putz: Insulin Glargine in continuous enteric tube feeding. Diabetes Care 2002; 25: 1889-90.
5. Del Tosto S, Mirri E, Paolini B, Vendetti AL, Palazzi M, Mattei R, Fatati G: L'insulina glargine in nutrizione

artificiale: protocollo Terni- Glargine 1. ADI Magazine 2004; 4: 492.

- Scholtz HE: Equipotency of insulin glargine and regular human insulin on glucose disposal in healthy subjects following intravenous infusions. *Acta Diabetol* 2003; 290: 2041-7.
- Fatati G, Mirri E, DelTosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, Puxeddu A: Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol* 2005; 42: 182-6.
- Vannozi G, Leandro G: Lineamenti di dietoterapia e nutrizione clinica. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 1998.
- University Hospitals of Leicester NHS: Guidelines for the diabetes management of people receiving nutritional support (Last Reviewed and Updated February 2005). www.leicestershirediabetes.org.uk

Nutrizione parenterale e trattamento insulinico

R: La NP va iniziata con un quantitativo di glucosio non inferiore a 100-150 g/die utilizzando 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso. Livello di prova V, Forza B

R: Il fabbisogno insulinico va stabilito in base alle caratteristiche cliniche e glicometaboliche del soggetto. Livello di prova V, Forza B

R: Nel soggetto in NPT stabilizzato che utilizza una pompa peristaltica per 24 h può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocute. Livello di prova V, Forza B

Livello di prova V, Forza B

K: Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro ad iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale.

K: Le aggiunte alla sacca devono essere eseguite in condizione di asepsi.

K: Possono essere miscelati solo prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata.

Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro ad iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale^{6,8,11}.

L'adeguato trattamento dell'iperglicemia favorisce il metabolismo muscolare aminoacidico e proteico^{1,2}. I dati della letteratura relativi alla nutrizione parenterale depongono per l'infusione iniziale di una quantità di glucosio che eviti l'overfeeding.

È consigliabile iniziare con un quantitativo non inferiore a 100-150 g/die ed in rapporto al compenso glicemico si può aumentare l'apporto di glucosio di 50 g/die.

Nei pazienti con anamnesi negativa di diabete ma che abbiano presentato due valori glicemici consecutivi

≥120 mg/dL, e in quelli diabetici, si può iniziare con 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso e 0,15 unità qualora le glicemie siano superiori a 150 mg/dL.

Le persone con diabete tipo 2 e obese possono aver bisogno anche di 0,2 unità di insulina per ogni grammo di glucosio mentre in quelle con diabete tipo 1 e magre il fabbisogno insulinico può ridursi fino al valore di 0,5 unità per ogni grammo di glucosio.

Se nelle 24 h le glicemie sono superiori a 144 mg/dL, possono essere fatti aggiustamenti infondendo una quota maggiore di insulina regolare pari a 0,05 unità per ogni grammo di glucosio^{3,4}. È consigliabile, inizialmente, una infusione insulinica separata dalla sacca per nutrizione parenterale. Possono essere diluite 50 unità di insulina regolare in 49,5 ml di soluzione salina e infuse attraverso una pompa-siringa.

In caso di non disponibilità di una pompa siringa è consigliabile l'utilizzo di set infusionali dotati di dispositivo di regolazione di flusso che indichino approssimativamente valori ml/ora.

Nel soggetto stabilizzato che pratica NP con pompa peristaltica, può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocutaneo 5,6,7 in singola o doppia somministrazione⁸. Vi sono limitate segnalazioni sul possibile utilizzo di insulina lispro in sospensione insieme al solfato di protamina sottocute in doppia somministrazione⁹.

L'industria farmaceutica, che fornisce sacche a tre comparti "all in one" o anche a due comparti, sconsiglia qualsiasi manomissione delle sacche che non sia eseguita in condizioni aseptiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare, e l'aggiunta esclusiva di prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata. Per quanto riguarda l'aggiunta di insulina, solo quella regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

- Riso S, D'Andrea F: Complicanze metaboliche della nutrizione parenterale. In G. Fatati: *Dietetica e Nutrizione: Clinica, terapia e organizzazione*. Il Pensiero Scientifico Ed; 2007: 670-81.
- Biolo G, De Cicco M, Lorenzon S, Dal Mas V, Fantin D, Paroni R, Barazzoni R, Zanetti M, Iapichino G, Guarneri G: Treating hyperglycaemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care med* 2008; 36: 1965-6.
- Byrum D: Why is it so important to treat hyperglycemia in critically ill patients? *Critical Care Nurse* 2004; 24 (2): 86-90.
- Mc Mahon M: Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 120-8.
- McCowen KC, Bistrian BR: Hyperglycemia and nutrition support: Theory and Practice. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 235-44.
- Fatati G, Mirri E, DelTosto S, Palazzi M, Vendetti AL,

- Mattei R, Puxeddu A: Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol* 2005; 42: 182-6.
- Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL, Pienotti F, Weber P, Mattei R, Prillo M, Coaccioli S, Puxeddu A: Insulin glargine in patients with severe hepato-gastroenterology diseases and hyperglycemia receiving parenteral nutrition. *Clin Ter* 2006; 157 (6): 511-5.
 - University Hospitals of Leicester NHS: Guidelines for the diabetes management of people receiving nutritional support (Updated February 2005). www.leicestershirediabetes.org.uk
 - Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL: Utilizzo di insulina lispro in sospensione con solfato di protamina in un paziente con pancreatite acuta in nutrizione parenterale (NP). *ADI Magazine* 2007; 3: 248-51.
 - Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Peterson C, Sacks G, Seres D, Guenter P. Safe Practice for Parenteral Nutrition. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 2004; 28 (6): S39-S70.
 - Inzucchi SE: Management of Hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 353: 1903-11.

Passaggio dalla terapia insulinica infusione alla sottocutanea in soggetti in nutrizione artificiale

R: Il passaggio dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea deve avvenire secondo protocolli validati. Livello di Prova II, Forza B.

R: Il passaggio dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea deve avvenire in condizioni di stabilità glicemica. Livello di Prova V, Forza B.

R: Il fabbisogno di insulina sottocutanea deve essere calcolato tenendo conto della quantità somministrata endovena nelle ultime 24 ore (eventualmente calcolata anche su subfrazioni temporali) in condizioni di stabilità glicemica e nutrizionale. Livello di Prova II, Forza A.

R: Per una corretta individuazione della dose di insulina da somministrare sottocute nel periodo della transizione, la glicemia deve essere monitorata intensamente e la dose totale di insulina rivista giornalmente. Livello di Prova VI, Forza B.

K: Nella nutrizione artificiale "long term" è consigliato il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea.

Nei soggetti ospedalizzati in diverse situazioni critiche, quali ad esempio un infarto miocardico acuto, un ictus, un intervento cardiocirurgico, un ricovero in terapia intensiva o che necessitano di una terapia nutrizionale artificiale numerosi lavori clinici e linee guida suggeriscono l'utilizzo nella fase acuta di schemi di terapia insulinica in infusione endovenosa per un più rapido ed efficace controllo dei valori glicemici, seguiti dalla continuazione della terapia insulinica somministrata sottocute.

Studi condotti su persone con diabete con infarto

miocardico acuto hanno indicato l'utilità di proseguire il trattamento insulinico anche successivamente all'evento acuto con somministrazioni refratte per via sottocutanea. Ad esempio nello studio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) I condotto in Svezia tra il 1990 e il 1993 venne dimostrata una riduzione della mortalità del 30% ad un anno dall'infarto del miocardio nel gruppo trattato con glucosio e insulina endovena nelle prime 24 ore, e successivamente con una terapia multi-iniettiva sottocutanea per almeno 3 mesi. Il beneficio in termini di sopravvivenza si manteneva anche a distanza di anni I. Inoltre Egi et al.2, in una popolazione di 7049 pazienti con malattie critiche, hanno osservato che la variabilità glicemica era un fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera.

Uno dei compiti della corretta terapia insulinica, sia endovena che sottocute, è quindi quello di controllare efficacemente la variabilità glicemica soprattutto per quanto riguarda le escursioni glicemiche.

Problematica comune negli studi che hanno trattato soggetti critici con schemi di terapia insulinica in infusione venosa è stata la gestione del passaggio dalla terapia insulinica infusione iniziale a quella successiva sottocutanea. Quando il protocollo insulinico infusione veniva interrotto, in occasione del miglioramento clinico del soggetto e dell'inizio dell'alimentazione per os, nella maggior parte degli studi veniva osservato un rialzo dei valori glicemici o vere e proprie iperglicemie. Ad esempio, nello studio di Goldberg del 2004 di presentazione dei risultati iniziali dello 'Yale insulin infusion protocol', al termine dell'infusione di insulina i valori glicemici salivano dal target di 100-139 mg/dL a livelli medi di 178 ± 57 mg/dL nelle prime 12 ore e a valori medi di 200 ± 70 mg/dL nelle 12 ore successive. Nella discussione del loro lavoro Goldberg e collaboratori riconoscono la necessità di studi volti a sviluppare protocolli per la transizione dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea, disegnati per minimizzare questo effetto 'rebound'. In letteratura esistono pochi esempi di protocolli e esperienze per il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea. Nella quasi totalità dei casi si tratta di studi che hanno valutato pazienti critici ricoverati in reparti di terapia intensiva. Nel 2004 Bode e coll.4 hanno messo a punto un protocollo per la conversione dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea che prevedeva per il calcolo della dose di insulina da somministrare sottocute l'utilizzo della quantità di insulina infusa nelle ultime 6 ore, rapportata alle 24 ore, e la sua riduzione del 20% al fine di limitare cautelativamente il rischio di eventi ipoglicemici. La dose totale di insulina giornaliera così calcolata veniva poi suddivisa in due quote: 50% a copertura del fabbisogno insulinico basale utilizzando un analogo dell'insulina a lunga durata in monosomministrazione (glargine) e 50% sotto forma di boli ai 3 pasti principali, utilizzando un analogo dell'insulina ad azio-

ne ultrarapida (lispro) suddividendo la dose in 20% per la colazione, 40% per il pasto e 40% per la cena.

Gli autori suggerivano di effettuare il passaggio alla terapia insulinica sottocute in corrispondenza del primo pasto serale, praticando la somministrazione della prima dose di insulina glargine due ore prima dell'orario del pasto. In corrispondenza quindi della cena veniva interrotta l'infusione venosa di insulina e praticata la dose di insulina prandiale. Furnary e Braithwaite⁵ hanno utilizzato un protocollo di conversione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea nel quale il calcolo del fabbisogno insulinico era stimato su una sub frazione temporale di 6-8 ore e poi proiettata sulle 24 ore. La quota totale di insulina veniva inizialmente somministrata sotto forma di insulina glargine per l'80% del totale e successivamente, dopo una revisione giornaliera della dose di insulina, portata ad una distribuzione finale di circa 50% di insulina basale e 50% di insulina ai pasti. Quali elementi fondamentali per una corretta transizione sono stati utilizzati un monitoraggio intensivo della glicemia (preprandiale, postprandiale dopo 2 ore, bedtime e alle 3 di notte) e la revisione giornaliera della dose di insulina da somministrare. Gli autori inoltre affermano che il protocollo di conversione va aggiustato in base alla situazione clinica del soggetto. Ad esempio soggetti con insufficienza renale necessitano di un fabbisogno maggiore di insulina prandiale (70%) e minore di insulina basale (30%).

Nello studio di Schmeltz e coll.6, 75 soggetti ospedalizzati in terapia insulinica infusione sono stati randomizzati a ricevere il 40%, 60%, 80% del loro fabbisogno insulinico totale giornaliero calcolato in base al fabbisogno delle ultime 6 ore di infusione, sotto forma di insulina glargine al momento del passaggio al regime insulinico sottocutaneo. I risultati dello studio hanno mostrato una maggior percentuale di valori di glicemia capillare nel range dichiarato di 80-150 mg/dl nelle prime 24 ore dopo la transizione nel gruppo che ha utilizzato l'80% del fabbisogno giornaliero di insulina sotto forma di insulina glargine.

In uno studio randomizzato del 2005 Bode e coll.7 valutarono la sicurezza e l'efficacia in persone con diabete tipo 1 della transizione da una infusione insulinica continua con insulina lispro in CSII ad un regime insulinico sottocutaneo con insulina lispro e glargine. I risultati dello studio dimostrarono che l'insulina glargine somministrata per via sottocutanea come insulina basale, garantisce un controllo delle glicemie sovrapponibile al trattamento con CSII e che la dose raccomandata di insulina glargine da somministrare sottocute è uguale alla dose totale basale somministrata con CSII.

Nel lavoro di Marelli e coll.8 sono stati valutati i risultati del passaggio dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea in una popolazione di persone con diabete e sindrome coronarica acuta. La dose insulinica giornaliera è stata calcolata in relazione alla quantità di

insulina somministrata endovena nelle ultime 12 ore e rapportata alle 24 ore, dopo almeno 24 ore di stabilità dei valori glicemici. In parallelo alla infusione insulinica, in questi soggetti era stata attuata anche una somministrazione ev di glucosio, corrispondente alla quantità di carboidrati forniti dalla dieta dopo l'evento acuto. Le variazioni tra la dose calcolata e quella realmente somministrata poi alla dimissione sono state contenute in circa il 30%, con una bassa incidenza di ipoglicemie. Una particolare attenzione va posta alle possibili ipoglicemie che questi protocolli di transizione potrebbero causare. Generalmente in quasi tutte le esperienze le ipoglicemie significative sono poco comuni. In ogni caso è opportuno che si mettano a punto e si utilizzino protocolli efficaci per il trattamento dell'ipoglicemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L, DIGAMI Study Group. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
2. Egi M, Bellomo R., Stachowski E., French CJ., Hart G.: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244-52.
3. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-7.
4. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl. 2): 71-80.
5. Furnary AP, Braithwaite SS: Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *American Journal of Cardiology* 2006; 557-64.
6. Schmeltz LR, DeSantis A, Schmidt K, et al.: Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocrine Practice* 2006; 12: 641-50.
7. Bode BW, Steed D, Schleusener DS, Strange P: Switch to multiple daily injections with insulin glargine and insulin lispro from continuous subcutaneous insulin infusion with insulin lispro: a randomized open-label study using a continuous glucose monitoring system. *Endocrine practice* 2005; 11: 157-64.
8. Marelli G, Avanzini F, Donzelli W, Bellato L, Sorbara L, Palazzo E, Colombo E. Transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea: esperienza pilota in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta. *G Ital Diabetol Metab* 2007; 27: 212-9.

Appendice 1 Problematiche farmaceutiche

Con il contributo di Dino Miceli Sopo, Direttore UOC di Farmacia, Ospedale Sandro Pertini

Al medico che prescrive sacche di nutrizione parenterale totale, oggi vengono sostanzialmente offerte due possibilità terapeutiche:

1. Utilizzo di sacche già precostituite prodotte dall'industria farmaceutica;
2. Prescrizione di sacche personalizzate da allestire presso la farmacia Ospedaliera.

Le sacche precostituite prodotte dall'industria farmaceutica hanno la caratteristica principale di essere a due scomparti (sol. amminoacidi/sol. glucosio) o a tre scomparti comunemente dette all-in one (sol. glucosio/ sol. aminoacidi/sol. lipidi), separati da un setto divisorio che va rotto al momento dell'utilizzo. Alcune linee di formulazioni non contengono elettroliti. Hanno il vantaggio di essere già pronte all'uso, con buona durata e stabilità e disponibili in commercio in diverse formulazioni con un diverso apporto calorico. Comunemente presentano una validità di 24 mesi a temperatura ambiente (25°C). Le sacche precostituite in Italia, sono oggi prodotte da tre ditte farmaceutiche: Fresenius Kabj, Baxter, B Braun. Ognuna di queste produce linee di sacche con copertura media del necessario apporto calorico.

Nella scheda tecnica vengono riportati i valori massimi di compatibilità documentata per oligoelementi e vitamine. La quantità di elettroliti eventualmente reintegrata viene valutata in base alle relative schede tecniche, ove è indicato la concentrazione massima in sacca che ne assicura la stabilità. Le schede tecniche non riportano dati relativi all'aggiunta di farmaci o di insulina. È possibile aggiungere, come riportato in scheda tecnica, solo medicinali o soluzioni nutrizionali per i quali è stata documentata la compatibilità, che è disponibile, su richiesta per i differenti additivi e il tempo di conservazione delle miscele così ottenute. Le aggiunte devono essere eseguite in modo asettico. Dopo l'infusione eventuali residui non utilizzati devono essere scartati¹. Qualsiasi sostanza deve essere aggiunta in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare. Inoltre per quanto riguarda la scelta di insulina, solo l'insulina regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale; le altre insuline tipo NPH, ultralenta, lenta, lispro, aspart e glargine non sono compatibili². Le sacche personalizzate rientrano nell'attività di esclusiva pertinenza della farmacia secondo quanto dettato dalla Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed., che assimila la miscelazione, diluizione e ripartizione eseguita per ciascuna persona, su prescrizione medica, ad un preparato magistrale³. Le operazioni di miscelazione possono essere eseguite in maniera manuale, o con

l'ausilio di un apparecchio di riempimento con il sicuro vantaggio in termini di precisione e rapidità. In entrambi i casi si procede all'allestimento, in ambiente idoneo a contaminazione controllata, sotto cappa a flusso laminare orizzontale.

Le sacche allestite in farmacia consentono una maggiore personalizzazione e quindi una maggiore aderenza dei substrati somministrati alle necessità terapeutiche. Rispetto alla sacche dell'industria hanno una minore stabilità, comunque adeguate alle normali esigenze di una struttura di cura¹.

L'aggiunta successiva di farmaci o di insulina alle sacche allestite in farmacia secondo le linee guida, richiede la supervisione del farmacista e comunque la presenza di queste sostanze modifica la stabilità e durata della sacca⁴. In letteratura esistono diversi studi di farmaci somministrati in miscele per nutrizione parenterale; appare difficile però riuscire a prevedere la stabilità o le interazioni di queste molecole in miscele complesse come queste, potendo arrivare a contenere anche cinquanta componenti^{5,6,7}. In letteratura è raccomandata estrema cautela sia per l'aggiunta dei farmaci che per l'insulina⁸.

L'insulina infatti avrebbe tendenza ad aderire alle pareti delle sacche e del set d'infusione, determinando così un apporto non corretto^{9,11,12,13,14,15, 16}. È quindi consigliabile non aggiungere insulina e farmaci alle sacche di nutrizione, ma somministrarli a parte in modo da evitare interazioni ed avere certezza del dosaggio.

BIBLIOGRAFIA

1. Appunti di Farmacia Clinica - La nutrizione artificiale M. Lattarulo.
2. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Peterson C, Sacks G, Seres D, Guenter P: Safe Practice for Parenteral Nutrition. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 2004; 28 (6): S39-S70.
3. Gazzetta Ufficiale n 115 del 18/05/2002, decreto 2 maggio 2002 F.U.I. XI ed.
4. Standard Tecnici SIFO 2007, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2007.
5. Linee Guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002 "Aspetti farmaceutici della Nutrizione Artificiale. Aspetti farmaceutici della Nutrizione Parenterale". *RINPE* 2002; 20 (Suppl 5): S44-57.
6. ASHP American Society of Health-System Pharmacists 2002; 57: 1150-69.
7. Saljoughian M: Pharmacy and Parenteral Nutrition. *US Pharmacist* 28:01 Posted: 1/15/03.
8. The Hitchhiker's Guide to Parenteral Nutrition Management.
9. Mattox TW. Parenteral nutrition. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 4th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. P2247-67.
10. Burnham TH, editor. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001.

11. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 13th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005.
12. Catania PN, editor. King guide to parenteral admixtures. Napa: King Guide Publications; 2001.
13. Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics* 1998; 102: 1401-6.
14. Marquard SP, Dunham B, Hobbs A, Caro J. Availability of insulin from total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 262-4.
15. Skipper A. Principles of parenteral nutrition. In: Matarese LE, Gottschlich MM, editors. Contemporary nutrition support practice. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. P227-42.
16. Fuhrman MP. Management of complications of parenteral nutrition. In: Matarese LE, Gottschlich MM, editors. Contemporary nutrition support practice. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. P243-63.

Appendice 2

Nutrizione artificiale: aspetti tecnico-scientifici ed etico-deontologici

Documento ADI (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) e Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Terni. Elaborato al termine del Convegno "L'Etica in Nutrizione Artificiale" Terni 9-5-2007.

Hanno contribuito alla stesura del documento:

M. L. Amerio, M. Bacci, F. Brunetti, A. Caretto, L. Casali, S. Coaccioli, F. D'Andrea, E. Del Toma, M. Di Sapio, D. Domeniconi, G. Fatati, M. Kob, F. Leonardini, E. Mirri, P. Nanni, A. Paci, P. Pallini, G. Ronzani, A. R. Sabbatini, M. Tagliaferri, G. Vincenzoni

Introduzione

La Nutrizione Artificiale (NA) è un trattamento medico relativamente giovane: iniziato negli anni sessanta con la Nutrizione Parenterale (NP), ha trovato, negli ultimi venti anni, applicazione e diffusione anche con la Nutrizione Enterale (NE), sia a livello ospedaliero che domiciliare.

Gli enormi progressi clinici ottenuti e la continua evoluzione di una tecnica che è orientata alla sostituzione di funzione d'organo sempre più completa ed efficace, hanno anche determinato l'evidenziarsi di criticità che trovano soluzione solo se la NA viene attuata (indicazioni, programma nutrizionale e monitoraggio) da strutture specialistiche dedicate.

Ciononostante ancora oggi si discute troppo spesso se la NA vada considerata un atto medico o un intervento assistenziale obbligatorio: nel 2004 il caso di

Terri Schiavo ha riempito le cronache internazionali e la sospensione della NA è stata decisa dai giudici. Il caso singolo è servito e serve a far capire la necessità improrogabile di una riflessione più ampia sui processi che portano all'espletamento di un atto medico e sulla integrazione fra questi processi e la deontologia professionale.

È stato recentemente ribadito che nella tutela della salute, il medico ha un ruolo centrale e inconfondibile quale portatore di un processo in cui la cura è legata in modo inscindibile al rapporto di fiducia tra lo stesso medico e il paziente, che mantiene peraltro la propria centralità nel processo clinico assistenziale.

Il Codice Deontologico, oggi più che mai, si conferma quale carta costituzionale dei diritti e dei doveri della professione medica al fine di tutelare i cittadini. In un periodo in cui vi è la necessità di passare dalla medicina difensiva alla autonomia responsabile, è importante la conoscenza del Codice di Deontologia Medica che è ispirato alla consapevolezza del primato della Deontologia che consenta di liberare o almeno alleviare il medico da ansie contingenti nel quadro di una condizione professionale libera.

Il Nutrizionista Clinico, nell'esercizio della propria professione, deve perseguire l'obiettivo dell'efficacia del proprio intervento alla luce degli indirizzi scientifici EBM senza smarrire i valori etici della propria professione. Non può quindi prescindere dal rispetto del Codice Deontologico in qualsiasi luogo svolga la propria attività al fine di mantenere un rapporto corretto con i cittadini. Per tale motivo l'ADI (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) annoverando fra i Soci Medici un gran numero di operatori che quotidianamente attuano la NA sia a livello ospedaliero che territoriale, al termine del convegno "L'Etica in NA" ha ritenuto indispensabile rileggere alcuni articoli del nuovo Codice Deontologico Medico alla luce del percorso clinico assistenziale che va applicato in NA.

In collaborazione quindi con l'Ordine dei Medici della Provincia di Terni è stato elaborato un documento condiviso che prende in esame gli aspetti tecnico-scientifici e etico-deontologici della nutrizione artificiale alla luce delle norme codicistiche, utilizzando la forma del commento breve agli articoli del codice Deontologico ritenuti fondamentali e più "calzanti" alla NA.

Documento ADI - Ordine dei Medici della Provincia di Terni

L'Art. 32 della Costituzione Italiana così recita:

"La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività... Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge.

La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana"

Commento

Viene sancita la volontarietà dei trattamenti sanitari e quindi anche della Nutrizione Artificiale, in quanto trattamento medico.

Articoli del Codice di Deontologia Medica

Art. 3

... dovere del medico è la tutela della vita, della salute fisica e psichica dell'uomo e il sollievo delle sofferenze nel rispetto della libertà e della dignità della persona umana...

Art. 4

Il medico nell'esercizio della professione deve attenersi alle conoscenze scientifiche e ispirarsi ai valori etici della professione, assumendo come principio il rispetto della vita, della salute fisica e psichica, della libertà e della dignità della persona; non deve soggiacere a interessi, imposizioni e suggestioni di qualsiasi natura...

Commento

Un uso appropriato della Nutrizione Artificiale, secondo quanto indicato dalle linee guida delle società scientifiche accreditate, non può che essere attuata dal Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Clinica o equipollenti.

La realizzazione della N. A. richiede uno standard operativo di elevato livello. La N. A., quando necessario, deve essere proseguita a domicilio, riducendo i costi globali del trattamento e migliorando sensibilmente la qualità di vita del paziente. E' quindi fondamentale il massimo livello di integrazione tra le Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica, le altre strutture operanti all'interno degli ospedali e quelle che prendono in carico il paziente in trattamento domiciliare in considerazione della specificità della Nutrizione Artificiale ma anche degli interventi multi disciplinari che ad essa si correlano.

È auspicabile il rispetto degli standard organizzativi previsti dalle società accreditate per le strutture deputate alla Nutrizione Artificiale sia in regime di ricovero che domiciliare.

Art. 13

La prescrizione... di una terapia impegna la diretta responsabilità professionale ed etica del medico... Su tale presupposto al medico è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nella applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico, anche in regime di ricovero, fatta salva la libertà del paziente di rifiutarle e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso. Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse ...

Commento

"Poiché la pratica dell'arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali che sono in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia

è costituita dalla autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione..." In ogni atto medico, il rispetto della persona e la dignità del professionista, rappresentano il punto di equilibrio del rapporto medico-cittadino, principio che bene si evince anche dalla sentenza della Corte Costituzionale 202 del 200.

Art. 16

Il medico, anche tenendo conto delle volontà del paziente laddove espresse, deve astenersi dall'ostinazione in trattamenti diagnostici e terapeutici da cui non si possa fondatamente attendere un beneficio per la salute del malato e/o un miglioramento della qualità della vita... **Commento:** La Nutrizione Artificiale va attuata secondo il principio della proporzionalità delle cure evitando ogni forma di accanimento terapeutico.

Art. 33

Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate...

Art. 35

Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente...

In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona....

Il medico deve intervenire, in scienza e coscienza, nei confronti del paziente incapace, nel rispetto della dignità della persona e della qualità della vita, evitando ogni accanimento terapeutico, tenendo conto delle precedenti volontà del paziente...

Commento

Nessuna pratica di Nutrizione Artificiale può essere intrapresa senza il consenso informato del paziente.

Art. 38

Il medico deve attenersi, nell'ambito della autonomia e indipendenza che caratterizza la professione, alla volontà liberamente espressa della persona di curarsi e deve agire nel rispetto della dignità, della libertà e autonomia della stessa... Il medico, se il paziente non è in grado di esprimere la propria volontà, deve tenere conto nelle proprie scelte di quanto precedentemente manifestato dallo stesso in modo certo e documentato...

Commento

Si riconosce la validità di tali indirizzi di comportamento anche in Nutrizione Artificiale: "La pratica tera-

peutica si pone all'incrocio fra due diritti fondamentali della persona malata: quello ad essere curato efficacemente, secondo i canoni della scienza e dell'arte medica e quello di essere rispettato come persona in particolare nella propria integrità fisica e psichica..." In definitiva va evitato un utilizzo esasperato della Nutrizione Artificiale ma attuato un uso razionale, scientifico, finalizzato e personalizzato.

Art. 53

Quando una persona rifiuta volontariamente di nutrirsi, il medico ha il dovere di informarla sulle gravi conseguenze che un digiuno protratto può comportare sulle sue condizioni di salute... Se la persona è consapevole delle possibili conseguenze della propria decisione, il medico non deve assumere iniziative costrittive né collaborare a manovre coattive di nutrizione artificiale nei confronti della medesima, pur continuando ad assisterla." Commento: Si ribadisce l'importanza della informazione specifica in Nutrizione Artificiale ed il fondamentale rapporto paritario medico-cittadino.

Art. 59

Tra medico curante e colleghi operanti nelle strutture pubbliche o private, anche per assicurare la corretta informazione all'ammalato, deve sussistere nel rispetto dell'autonomia e del diritto alla riservatezza, un rapporto di consultazione, di collaborazione e di informazione reciproca al fine di garantire coerenza e continuità diagnostico terapeutica.

Commento

Al fine di favorire l'integrazione tra strutture ospedaliere e territoriali e di gestire unitariamente il processo assistenziale nelle varie fasi si auspica una programmazione concordata dei rispettivi compiti ed interventi.

L'indicazione alla Nutrizione Artificiale Domiciliare, il piano di trattamento nutrizionale e il follow-up clinico nutrizionale vanno stabiliti dal Nutrizionista Clinico, concordato con il Medico di Medicina Generale, sulla base degli obiettivi da raggiungere e della situazione clinica.

L'integrazione delle responsabilità e delle risorse disponibili, a livello ospedaliero e a livello territoriale è la condizione essenziale per migliorare l'efficacia degli interventi e per rispettare l'etica di un processo o meglio l'etica di un percorso di NA che porti alla esecuzione corretta di un trattamento medico.

CONCLUSIONI DEL DOTT. ARISTIDE PACI

Presidente dell'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Terni

La nutrizione artificiale rappresenta, oggi, un intervento medico di notevole rilevanza che si è progressivamente affermato non senza notevoli difficoltà insieme ad una scarsa attenzione da parte di chi governa la

salute e, in quota parte, anche dalla stessa componente professionale medica.

D'altra parte un problema di stretta pertinenza medica non credo possa essere materia di interventi legislativi, ma, al contrario e in particolare per gli aspetti etici, penso debba essere delegato all'autodisciplina professionale. È necessario, pertanto, che i medici con la loro componente ordinistica e con le società scientifiche accreditate discutano, approfondiscano tutti gli aspetti del problema per predisporre linee guida più rispondenti agli obiettivi che si intendono perseguire.

Linee guida intese come raccomandazione di comportamento clinico allo scopo di mettere in condizione medici e pazienti di assumere decisioni circa le modalità di assistenza più appropriate alle specifiche situazioni cliniche.

Il Convegno odierno ha rappresentato un'occasione, ci auguriamo produttiva, per una riflessione congiunta tra una società scientifica prestigiosa quale è l'ADI ed un Ordine Professionale dei medici, quello di Terni, che ha fatto della deontologia un argomento di costante riflessione contribuendo all'elaborazione degli ultimi codici di deontologia che la FNOMCeO ha varato negli anni, compreso quello recentissimo approvato il 16 dicembre 2006.

La nutrizione artificiale è un atto medico.

In ogni atto medico il rispetto della persona e la dignità del professionista rappresentano il punto di equilibrio del rapporto medico-cittadino.

COMMENTO DEL PROF. MAURO BACCI

Direttore del Servizio di Medicina Legale, Università degli Studi di Perugia e Terni

Il connotato di trattamento terapeutico ormai riconosciuto alla nutrizione artificiale implica, così come è stato prospettato nel documento ADI-Ordine di Medici della provincia di Terni, che la sua attuazione avvenga nel pieno rispetto degli indirizzi deontologici il cui valore di linea-guida di comportamento non deve essere sottovalutato. Non vi è dubbio che quando la nutrizione artificiale non sia trattamento transeunte necessario a superare situazioni cliniche "critiche" ma si collochi invece nel contesto più complesso della medicina "palliativa" e di "fine vita" si prospettino temi complessi che riguardano il rispetto della volontà del malato e la sua autonomia decisionale ovvero il ruolo che il medico deve assumere nei casi in cui tale autonomia venga meno per le conseguenze della patologia di fondo.

È in questi specifici contesti che gli aspetti più propriamente clinici si compenetrano di valenze etiche ed è anche in questi specifici contesti che il nutrizionista deve saper agire.

Nessuna attività medica è esente da correlati etici ma di fronte al malato inguaribile e, soprattutto non più competente, essi assumono un significato che talora può risultare anche preminente rispetto a quello più propriamente tecnico.

D'altro canto la multiformità, anche etica, delle società pluralistiche rende difficile giungere a risposte condivise a quesiti concernenti la opportunità/necessità di cura, la potestà/dovere di decidere da parte del medico o il significato che deve essere attribuito ad una manifestazione di volontà del paziente che, per le sue condizioni, non possa essere reiterata.

Di fronte a certi interrogativi il Codice Deontologico fornisce risposte, prospettando soluzioni alle quali il nutrizionista e qualsiasi altro medico dovrebbero ispirarsi. In tal senso va "letto" il documento ADI che richiamando, in relazione ai problemi che la medicina nutrizionistica prospetta, il significato di alcuni articoli del codice vuole rafforzare il valore ed significato di condivisione dei principi dell'etica medica, in carenza dei quali l'autonomia del medico potrebbe pericolosamente sconfinare nella arbitrarietà decisionale.

Dalla letteratura internazionale

...In 2005, we all saw the disastrous consequences of congressional interference in the case of Terri Schiavo. In that case, the courts wisely decided that Congress should not be practicing medicine. They correctly ruled that wrenching medical decisions should be made by those closest to the details and subtleties of the case at hand. Such decisions must be made on an individual basis, with the best interests of the patient foremost in the practitioner's mind. It is not that physicians do not want oversight and open discussion of delicate matters but, rather, that we want these discussions to occur among informed and knowledgeable people who are acting in the best interests of a specific patient. Government regulation has no place in this process...14

BIBLIOGRAFIA

1. Documento elaborato dalla Commissione ADI istituita per definire le funzioni, le competenze, gli organici e le strutture dei Servizi Dietologici. ADI Notiziario 1991; VII: 50-1.

2. Fatati G, Comi D, Lesi C, Lucchin L, Nicolai A, Ferrante M, Ferrara L: Consensus ADI sul ruolo dei Servizi di Dietologia e Nutrizione Clinica. ADI Ed, Terni 1995.
3. Lucchin L, Filannino C: Indagine conoscitiva sui Servizi di Dietetica e Nutrizione Clinica. ADI Ed 1998.
4. Commissione SINPE-ADI: Linee guida per l'accreditamento dei Centri di Nutrizione Artificiale Domiciliare. ADI Magazine 2000; 4: 321-6.
5. Palmo A, Pironi L: Principi clinici e organizzativi delle linee guida per l'accreditamento dei centri di nutrizione artificiale domiciliare. ADI Magazine 2001; 1: 9-11.
6. Palmo A, Russo R: L'accreditamento professionale delle Strutture di Dietetica e Nutrizione clinica. ADI Ed 2003.
7. Quill TE: Terri Schiavo-A tragedy compounded. NEJM 2005; 352: 1630-3.
8. Cloche MG: Managing conflict at the end of life. NEJM 2005; 352: 2371-3.
9. Casarett D, Kapo J, Caplan A: Appropriate use of artificial nutrition and hydration. Fundamental principles and recommendations. NEJM 2005; 353: 2607-123.
10. Hoffer LJ: Tube feeding in advanced dementia: the metabolic perspective. BMJ 2006; 333: 1214-5.
11. Contaldo F: La nutrizione ai confini della vita. Guida Ed, Napoli 2006.
12. FNOMCeO: Codice di Deontologia Medica. La professione 2007; 0: 47-71.
13. Fatati G: Dietetica e Nutrizione: clinica, terapia e organizzazione. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2007.
14. Drazen JM: Government in medicine. NEJM 2007; 356: 2195.

Il documento è stato recepito dagli Ordini dei Medici di:

Ancona, Ascoli Piceno, Avellino, Bari, Bologna, Bolzano, Brindisi, Campobasso, Caserta, Cremona, Foggia, Lecce, Macerata, Messina, Napoli, Novara, Pesaro-Urbino, Taranto, Termini, Trapani, Trento.



Conferenza Nazionale di Consenso per Raccomandazioni e Implementazione delle nuove Linee Guida per lo Screening e la Diagnosi del Diabete Gestazionale (GDM)

D. Mannino, A. Lapolla e Delegati
dmannin@tin.it
annunziata.lapolla@unipd.it

Parole chiave: screening, diagnosi diabete gestazionale, consensus
Key words: screening, diagnosis, gestational diabetes, consensus

Il Giornale di AMD, 2010;13:65-66



La Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale, convocata dal Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" SID-AMD, composta dai delegati di tutte le società scientifiche e professionali e dagli esperti interessati alla cura e allo studio del diabete gestazionale a tergo riportati, riunita a Roma in data 27 marzo 2010.

Premesso che:

- 1) Lo screening, la diagnosi e il trattamento del diabete gestazionale risultano efficaci in termini di costi-benefici;
- 2) I criteri attualmente in uso per lo screening e la diagnosi del GDM non sono univoci ed i più noti sono stati stabiliti sulla base del rischio di sviluppare diabete dopo il parto nelle donne affette da GDM e non sulla base dell'outcome materno e fetale;
- 3) Lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), condotto in cieco su circa 25.000 donne in 15 centri distribuiti nelle varie nazioni del mondo, ha messo in evidenza che vi è una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico orale con 75 grammi di glucosio e l'aumento della frequenza degli outcomes primari e secondari avversi;

- 4) L'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), nel Giugno 2008 ha organizzato a Pasadena (USA) una "International Workshop Conference on Gestational Diabetes - Diagnosis and Classification" cui hanno partecipato 225 studiosi di 40 paesi che hanno analizzato i risultati dello studio HAPO e di altri studi pubblicati sull'argomento, per stabilire i nuovi criteri di screening e diagnosi del GDM. Successivamente, il Consensus Panel del IADPSG sulla base dei risultati della Consensus di Pasadena ha pubblicato le nuove proposte in materia di screening e diagnosi di GDM;
- 5) I criteri proposti dall'IADPSG risultano condivisi da questa Conferenza Nazionale, che li giudica idonei e applicabili nel nostro territorio nazionale

Formula le seguenti raccomandazioni:

- 1) Per lo screening e la diagnosi di GDM si raccomanda di utilizzare una procedura in fase unica, così come quella adottata nell'HAPO Study.
- 2) La procedura in due fasi ("minicarico glucidico" + OGTT nei casi con minicarico positivo) attualmente in uso è da considerarsi superata e pertanto non raccomandata.
- 3) Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno.
*Il riscontro ripetuto in due occasioni di un valore glicemico ≥ 126 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto.
*La diagnosi di diabete manifesto può avvenire anche mediante l'esecuzione di una glicemia random (eseguita in qualsiasi momento della giornata). Il riscontro di un valore glicemico ≥ 200 mg/dl, permette di porre diagnosi di diabete manifesto, dopo conferma con glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl.
I valori che permettono la diagnosi di diabete manifesto sono di seguito riportati:
- 4) Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate ad un monitoraggio metabolico intensivo, così come raccomandato per il diabete pregestazionale.

A. Diagnosi di Diabete manifesto in gravidanza	
Glicemia a digiuno (FPG)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) 2 riscontri
Glicemia Random (RPG)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) da riconfermare con glicemia plasmatica a digiuno (≥ 126 mg/dl)

- Se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risulta ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) si pone diagnosi di Diabete Gestazionale.
- Tutte le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dl e/o senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24 e la 28 settimana di gestazione.
- L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 grammi di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma. Si pone diagnosi di GDM quando uno o più valori risultano uguali o superiori a quelli soglia.

B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24ma-28ma settimana *		
Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio+	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5,1
1-hr PG	180	10,0
2-hr PG	153	8,5

*Carico glucidico: si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 ml di acqua.

C. Strategie proposte per la diagnosi delle condizioni di iperglicemia in gravidanza	
Prima Visita in Gravidanza	
Valutare FPG o RPG in tutte le donne	
Se i risultati indicano un diabete manifesto: Trattamento e follow-up come per diabete pre-gestazionale	
Se i risultati non indicano un diabete manifesto, ma: * FPG ≥ 92 e <126 mg/dl: diagnosi di diabete gestazionale * FPG < 92 mg/dl: eseguire OGTT tra 24ma-28ma settimana	
24ma - 28ma settimana di Gestazione	
OGTT 2 ore 75 g: In tutte le donne non precedentemente diagnosticate come GDM o diabete manifesto nel corso dell'attuale gravidanza.	
<ul style="list-style-type: none"> GDM se 1 o più valori superano la soglia diagnostica Normale se tutti i valori dell'OGTT sono inferiori alla soglia diagnostica 	

- Le donne affette da diabete gestazionale dovranno rivalutare la tolleranza glucidica mediante OGTT (2 ore -75 grammi) a distanza di 8-12 settimane dal parto.
- Il percorso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale ed il successivo monitoraggio delle donne affette sia da diabete manifesto che gestazionale, devono essere eseguiti da un team multidisciplinare che veda coinvolti le diverse figure professionali interessate, secondo protocolli di gestione condivisi.

Invita

Tutti i soggetti interessati a diffondere le nuove raccomandazioni in materia di screening e diagnosi del diabete gestazionale, per far sì che queste trovino pronta applicazione presso tutte le strutture pubbliche e private-accreditate presenti su tutto il territorio nazionale.

* Letto, approvato e sottoscritto

- Lapolla Annunziata** (Referente Consensus)
Mannino Domenico (Referente Consensus)
Di Cianni Graziano (Segretario Consensus)
Gentile Sandro (Presidente AMD)
Cavallo-Perin Paolo (Presidente SID)
Aiello Antimo (Direttivo AMD)
Alberico Salvatore (Delegato FIOG)
Bonomo Matteo (Esperto)
Branca Maria Teresa (Delegata OSDI)
Bruno Alberto (Direttivo SID)
Cali Giuseppe (Delegato SIGO)
Carta Mariarosa (Delegata SIMeL)
De Micheli Alberto (AMD Comunicazione)
Di Benedetto Antonino (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Disoteo Olga (Delegata AME)
Dotta Francesco (Direttivo SID)
Dubini Valeria (Delegata AOGOI)
Fedele Domenico (Esperto)
Foglini Paolo (Direttivo AMD)
Franzetti Ivano (Coordinamento Gds Diabete e Gravidanza)
Fresa Raffaella (Esperta)
Genna Maria Ludovica (Delegata AIPaCMeM)
Gentile Luigi (Gruppo Scuola AMD)
Gentile Francesco (Direttivo AMD)
Giorgino Francesco Libero (Delegato FIOG)
Greco Pantaleo (Delegato FIOG)
Guana Miriam (Fed. Naz. Collegio Ostetriche)
Magiar Alice Valeria (Gruppo Clinical Governance AMD)
Manicardi Valeria (Direttivo AMD)
Medea Gerardo (Delegato SIMG)
Mello Giorgio (Delegato AGUI)
Menato Guido (Delegato AGUI)
Mosca Andrea (Delegato SIBioC)
Mulas Maria Franca (Direttivo AMD)
Napoli Angela (Esperta)
Paciotti Vincenzo (Direttivo AMD)
Pisanti Paola (Rappresentante Ministero Salute)
Pizzini Andrea (Delegato FIMMG)
Pugliese Giuseppe (Direttivo SID)
Romeo Nicola (Delegato SIN)
Rossi Francesco (AIPaCMeM)
Sciacca Laura (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Suraci Concetta (Direttivo AMD)
Taddei Fabrizio (Delegato SIGO)
Testa Roberto (Delegato SIMeL)
Toniato Rosanna (Delegata OSDI)
Tonutti Laura (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Torlone Elisabetta (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Tortato Elena (Direttivo AMD)
Vitacolonna Ester (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Zaninotto Martina (Delegata SIBioC)

Standardizzazione della Emoglobina glicata (HbA_{1c})

Documento divulgativo per tutti gli operatori sanitari

A. Mosca¹, R. Dorizzi², A. Lapolla³
andrea.mosca@unimi.it

¹ Università degli Studi di Milano

² Servizio Sanitario Regionale
Emilia-Romagna, Cesena.

³ Università degli Studi di Padova.

Parole chiave: HbA_{1c}, standardizzazione, consenso

Key words: HbA_{1c}, standardization, consensus

Il Giornale di AMD, 2010;13:67-70



Cambiamento nel referto dell'HbA_{1c}

Nel corso del 2010 cambierà in tutto il mondo il modo di refertare la concentrazione dell'emoglobina glicata. Di seguito alcune informazioni su perché e come questo avverrà.

Come viene refertata oggi l'HbA_{1c}?

Oggi i metodi di misura dell'HbA_{1c} in Italia e nel resto del mondo sono allineati al metodo usato nel DCCT, consentendo di dedurre il rischio individuale di complicanze dal risultato.

Qual è l'Errore totale accettabile per la misura dell'HbA_{1c}?

Definendo il traguardo relativo all'errore totale sulla base di criteri di utilità clinica (discriminare i pazienti in cattivo controllo glicemico, che presentano tipicamente valori di HbA_{1c} >8 %, da quelli in buon controllo glicemico, con valori <7 %) si conclude che il traguardo per l'errore totale della misura dell'HbA_{1c} non deve superare ±0,5% di HbA_{1c} in valore assoluto (pari ad un errore totale relativo del 6,7 %).

Il Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati) raccomanda, tuttavia:

- a) che l'imprecisione sia contenuta entro il limite del 2%;
- b) la partecipazione a programmi di Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ), nei quali siano utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA_{1c} assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC.

Quali sono gli attuali obiettivi?

Gli obiettivi generali per una HbA_{1c} di 6,5 - 7,5 % devono essere stabiliti individualmente, tenendo conto del loro rischio di ipoglicemia grave e delle varie altre possibili complicanze croniche.

Perché cambiare?

Recentemente, è stato preparato un nuovo standard specifico per l'HbA_{1c} dall'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). In futuro tutti i produttori daranno ai calibratori dei loro strumenti valori standardizzati secondo l'IFCC e valori allineati al DCCT. Cambieranno anche le unità di misura in modo che tutti i risultati di HbA_{1c} refertati dai laboratori saranno tracciabili al metodo di riferimento IFCC. Questo renderà più confrontabili i risultati ottenuti nei laboratori in Italia e nel mondo.

Quali sono le nuove unità?

I risultati di HbA_{1c} tracciabili al metodo di riferimento IFCC saranno espressi in mmol di emoglobina glicata per mole di emoglobina totale (mmol/mol).

Come si correlano le nuove unità con le vecchie?

È ormai documentato che la relazione tra il nuovo metodo di riferimento e gli attuali metodi allineati DCCT sono rimasti stabili per molti anni. L'equazione che descrive la relazione tra HbA_{1c}, espressa in percentuale e quella IFCC è:

$$\text{IFCC-HbA}_{1c} \text{ (mmol/mol)} = [\text{DCCT-HbA}_{1c} \text{ (\%)} - 2.15] \times 10.929$$

Il confronto tra le due determinazioni è indicata nella seguente Tabella:

HbA _{1c}	HbA _{1c}
(%)	(mmol/mol)
4,0	20
5,0	31
6,0	42
6,5	48
7,0	53
7,5	59
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Il modo più semplice per fare la conversione rimane, probabilmente, il "trucco" di Kilpatrick (*Kilpatrick's Kludge*) che parte dall'assunto che il valore in mmol/mol può essere ottenuto da quello in percentuale con due semplici operazioni. **Meno due meno due**, vale a dire, per esempio, al numero 6 corrisponde un numero a due cifre il primo delle quali è 4 (6-2) ed il secondo è 2 (6-2-2). Quindi 6 % = 42 mmol/mol. I valori intermedi si possono calcolare approssimativamente tenendo conto che due punti percentuali (indipendentemente che siano 5 e 6, o 7 e 8 si differenziano di 11 mmol/mol (che possiamo arrotondare a 10). Quindi 6,5 % corrisponde a circa 47 - 48 mmol/mol e 7,5% a circa 58 - 59 mmol/mol.

Quali sono i target con le nuove unità?

Gli equivalenti dei limiti attuali DCCT 6,6 % e 7,5 % sono, rispettivamente, 48 mmol/mol e 59 mmol/mol, mentre quelli dell'intervallo di riferimento dei non diabetici: 4 - 6 % sono 20 - 42 mmol/mol.

Quando avverrà il cambiamento?

A partire da gennaio 2010 i risultati dell'HbA_{1c} saranno espressi dal laboratorio sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol). A partire dal Gennaio 2012 i risultati dell'HbA_{1c} saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol).

Va rilevato che tutte le Società Scientifiche di diabetologi e di laboratoristi hanno sottoscritto questo calendario che è stato adottato nel resto del mondo (in alcuni paesi, come il Regno Unito, la doppia refertazione è iniziata il 1 giugno 2010).

Quali sono i limiti della misura dell'HbA_{1c}?

Naturalmente, la determinazione della HbA_{1c} risulta meno affidabile nelle stesse condizioni in cui era poco affidabile la determinazione della HbA_{1c} DCCT:

- gravidanza
- diabete tipo 1 in rapida evoluzione
- emoglobinopatie
- malaria
- anemia sideropenica
- anemia emolitica

- emorragia recente, trasfusione recente
- splenectomia
- uremia, iperbilirubinemia severa, ipertrigliceridemia severa
- leucocitosi severa
- alcuni farmaci (antiaggreganti piastrinici ad alto dosaggio, terapia anti-retrovirale per soggetti HIV positivi)

Il professionista di laboratorio deve conoscere e tener conto delle condizioni che ostacolano l'interpretazione del valore di HbA_{1c} misurato.

Le tecniche HPLC a scambio ionico sono generalmente in grado di verificare la presenza di emoglobine anomale; non è noto se e come la velocità di glicazione della emoglobina sia modificata nelle emoglobine patologiche. La cromatografia di affinità misura la glicazione anche delle emoglobine anomale, mentre i metodi immunologici solo in alcuni casi. Va sottolineato che in tutte le condizioni in cui la sopravvivenza degli eritrociti è modificata, la determinazione dell'HbA_{1c} può essere usata, al massimo (se il turnover non è troppo alterato), per monitorare le variazioni di glicazione. In questi casi è possibile ricorrere all'automonitoraggio o alla determinazione della fruttosamina o, meglio, dell'albumina glicata.

Perché non refertare la "glicemia media"?

La possibilità di convertire il valore di HbA_{1c} in una "glicemia media" (eAG, *estimated Average Glucose*) è stata suggerita da dati incoraggianti circa la confrontabilità dei valori di HbA_{1c} con la glicemia misurata in continuo. Si tratta di dati preliminari ottenuti in una popolazione ristretta che hanno fatto concludere ai gruppi di esperti del Regno Unito ed italiano (GLAD) che i tempi non sono ancora maturi per l'inserimento di tale parametro nel referto.

Si può fare diagnosi di diabete con l'HbA_{1c}?

Si. Nel luglio 2009 un Comitato di Esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF) ha suggerito che **l'HbA_{1c} è più affidabile della glicemia per la diagnosi di diabete** a condizione che:

- la misurazione sia eseguita con un metodo allineato con lo standard IFCC, secondo le raccomandazioni recentemente pubblicate (6) (è mantenuto l'allineamento al DCCT/UKPDS);
- non sussistano condizioni che ostacolano l'interpretazione del valore di HbA_{1c} misurato.

Perché l'HbA_{1c} è un parametro più affidabile rispetto alla glicemia per fare diagnosi di diabete?

Per i seguenti motivi:

- ha una migliore standardizzazione (se allineata al sistema IFCC e, di riflesso, al sistema DCCT/UKPDS);
- è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento;

- c) ha una minore variabilità biologica;
- d) ha una minore instabilità pre-analitica;
- e) non ha necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno;
- f) non soffre di alcuna influenza da parte di perturbazioni acute (es. stress da prelievo);
- g) è lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico del diabete.

Il Comitato di Esperti insiste sul concetto che la misurazione della glicemia è molto meno accurata e precisa di quanto molti ritengano, e che più del 12 % dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbero essere classificati in maniera erronea, anche per instabilità pre-analitica.

Qual è il livello decisionale per la diagnosi di diabete?

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha identificato il valore di HbA_{1c} **6,5 %** come livello decisionale per la diagnosi di diabete. Al di sotto di tale livello la retinopatia diabetica, utilizzata come marcatore della presenza di malattia, è virtualmente assente. **La diagnosi richiede una conferma con una seconda misura dell'HbA_{1c}.**

BIBLIOGRAFIA

1. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weycamp C, Jeppsson JO, Miedema K. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA_{1c} determinations. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.
2. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement. Diabetologia 2007;50:2042-2043.
3. Barth JH, Marshall SM, Watson ID. Consensus meeting on reporting glycated haemoglobin HbA_{1c} and estimated average glucose (eAG) in the UK: report to the National Director for Diabetes, Department of Health. Diabetic Med 2008;25:381-2.
4. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose results. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
5. Kilpatrick ES. Consensus meeting on reporting glycated haemoglobin and estimated average glucose in the UK: time for 'Kilpatrick's Kludge'? Ann Clin Biochem 2009;46:84-5.
6. Mosca A et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochim Clin 2009;33:258-61.
7. Report. Implementation of standardization of HbA_{1c} measurement. Clin Chem Lab Med 2008;46:573-4.
8. International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
9. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009 http://www.siditalia.it/documenti/DRAFT_STANDARD_15_10_09.pdf.



Antonino Di Benedetto

Lettere ai soci AMD dai delegati GLAD



Annunziata Lapolla

Caro Lettore,

come saprai, quest'anno il tema della standardizzazione dell'emoglobina glicata è di grande interesse, visto il possibile impiego di questo esame anche ai fini diagnostici.

Il Gruppo di Lavoro Intersocietario, che nel 2009 ha pubblicato le raccomandazioni italiane sul corretto modo di misurare questo importante parametro di laboratorio¹, sta lavorando per fare in modo che su tutto il territorio nazionale questo esame venga eseguito in accordo alle citate raccomandazioni, cioè con un limite di errore e di imprecisione accettabili per il corretto utilizzo clinico.

Purtroppo, i dati a nostra disposizione indicano che ancora diversi metodi di misura non soddisfano i requisiti minimi di qualità analitica definiti nel documento citato, e che molti laboratori non partecipano ancora ad alcun programma di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ), che rappresenta lo strumento ideale per

valutare le prestazioni analitiche nel tempo. Da anni è attivo un programma di VEQ^{2,3} interamente dedicato all'HbA_{1c}, che sicuramente ha contribuito a ridurre significativamente la variabilità inter-laboratorio, ma che non ha ancora coinvolto molti laboratori del nostro Paese. Ti chiediamo, quindi, di compilare il questionario allegato.

Sono solo poche domande, ma è importante raccogliere questi dati, allo scopo di coinvolgere un numero crescente di laboratori nel processo di standardizzazione ed, allo stesso tempo, per valutare come il nuovo possibile impiego diagnostico dell'HbA_{1c} viene percepito attualmente dalla nostra comunità diabetologica.

Ti ringraziamo anticipatamente per l'attenzione, cordialmente

I delegati GLAD
Antonino Di Benedetto (AMD)
Annunziata Lapolla (SID)

¹ Mosca et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochimica clinica 2009;33:258-61.

² www.glicata.org

³ Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. Il Diabete, 22(1), Marzo 2010; Il Giornale di AMD; 2009;12(3), 84-89

Nome Cognome.....

Indirizzo della Struttura.....

1. Ritieni che i risultati dell'HbA_{1c} siano generalmente affidabili?
 sì, sempre sì, non sempre no, a volte no, quasi mai

2. In che percentuale ritieni inaffidabili le misure dell'HbA_{1c}?
 meno del 5% dei casi tra il 5 ed il 10% tra il 10 ed il 20% tra il 20 ed il 30% oltre il 30%

3. Ti capita di far ripetere la misura dell'HbA_{1c} per avere un dato più sicuro?
 sì no

4. Hai un laboratorio specifico al quale tu fai riferimento?
 sì no

5. Se hai risposto sì alla domanda precedente per favore compila quanto segue, eventualmente indicando anche più di un laboratorio, se lo ritieni opportuno:

Lab. N. 1 Denominazione sede (ad es. Ospedale, laboratorio privato, etc.)

Indirizzo Via (se nota) città

Nome di un referente, se noto

Lab. N. 2 Denominazione sede (ad es. Ospedale, laboratorio privato, etc.)

Indirizzo Via (se nota) città

Nome di un referente, se noto

Lab. N. 3 Denominazione sede (ad es. Ospedale, laboratorio privato, etc.)

Indirizzo Via (se nota) città

Nome di un referente, se noto

6. Ritieni che la misura dell'HbA_{1c} possa essere utilizzata per fare diagnosi di diabete?
 sì no

7. Se sì, in quali casi lo utilizzeresti?
 in tutti i pazienti solo in assenza di sintomi solo se la glicemia a digiuno non è particolarmente alta

fotocopiate la pagina del questionario, compilatela e inviatela al numero di fax 06-7000499 (AMD-Roma)

Attualità in tema di terapia antipertensiva nella nefropatia in pazienti con diabete di tipo 2

A. Rauseo, A. Pacilli, A. Palena
e S. A. De Cosmo
s.decosmo@operapadrepio.it

Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" viale Cappuccini, 1 71013 San Giovanni Rotondo (FG)

Parole chiave: Nefropatia diabetica, terapia anti-ipertensiva, albuminuria, diabete di tipo 2

Key words: Diabetic nephropathy, antihypertensive treatment, albuminuria, type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2010;13:71-75



Riassunto

La malattia renale cronica (MRC) ha assunto in questi ultimi anni un carattere epidemico ed il diabete, soprattutto di tipo 2 (DT2), con la sua complicanza renale, contribuisce in maniera preponderante a questa "epidemia". In questa rassegna discuterò del ruolo che il controllo pressorio ha nel ridurre l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica, particolarmente nei pazienti con DT2. Dati recenti mostrano come l'utilizzo di farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACE-i) siano in grado di ridurre, in pazienti con diabete di tipo 2 ipertesi, la comparsa di nefropatia, mentre dubbi si hanno con l'utilizzo di farmaci Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (ARB). Diversi importanti trial negli anni scorsi hanno documentato come gli ARB svolgano invece un ruolo cruciale nel ridurre la progressione del danno renale sempre in pazienti con DT2. Illustrerò anche i risultati che si sono avuti con un trial che ha valutato l'efficacia, in termini di protezione renale, del cosiddetto doppio-blocco, cioè l'utilizzo contemporaneo di ACE-i ed ARB. Nuovi farmaci come gli inibitori diretti della renina vengono oggi studiati ed appaiono avere un potenziale ruolo nella protezione renale, mentre si conferma l'efficacia di farmaci già noti come gli antagonisti recettoriali dell'Aldosterone. È necessario infine ricordare che è proprio la terapia multifattoriale quella che permette di ottenere nei nostri pazienti i migliori risultati in termini di protezione cardiovascolare e renale.

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem because of its prevalence and its devastating adverse outcomes. Diabetes, particularly type 2 diabetes, mostly contributes to this figure. In the present review I will focus the role of blood pressure control on the onset and progression of diabetic nephropathy, mainly in type 2 diabetes. Recent evidences suggest as Angiotensin Converting Enzyme-inhibitors (ACE-i) play a relevant role in reducing the risk of nephropathy onset in T2D, while discordant results have been described with the Angiotensin II Receptor Antagonists (ARB). The latter have been, instead, largely studied in trial aiming to investigate their ability in reducing the progression of diabetic nephropathy with positive results. We will also illustrate and discuss the effect of the so called "double-block" on kidney disease. Finally, the effect of multifactorial intervention will be reminded.

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) ha assunto in questi ultimi anni, in tutto il mondo, un carattere epidemico interessando oltre 50 milioni di persone, con un aumento significativo anche dei pazienti con insufficienza renale cronica terminale (IRT). Il diabete, soprattutto di tipo 2 (DT2), con la sua complicanza renale contribuisce in maniera preponderante a questa "epidemia". Secondo dati recenti del "US Renal Data System Report", il 44% dei pazienti che sviluppa l'IRT è affetto da diabete, con una larga maggioranza affetta da DT2 (Fig. 1) (1).

In tabella 1 sono riportati i vari stadi della nefropatia diabetica che ne illustrano anche la progressione verso la IRT.

Controllo pressorio e nefropatia diabetica

L'ipertensione arteriosa (IA), definita nei pazienti con diabete da valori della pressione arteriosa $\geq 130/80$ mmHg, rappresenta un importante fattore di rischio di nefropatia diabetica (ND) ed è chiaramente riconosciuta come promotore della progressione del danno renale (2). Numerosi farmaci antipertensivi hanno un effetto nefroprotettivo riducendo la proteinuria, la quale viene oggi considerata non soltanto una manifestazione di danno renale ma anche un promotore della progressione verso l'IRT (3). Viene suggerito che la proteinuria rappresenta un potente predittore

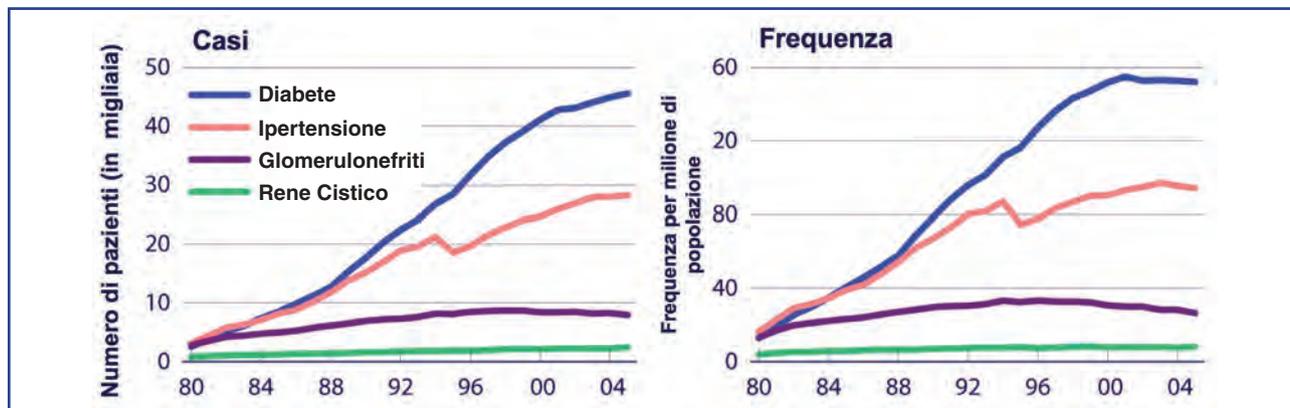


Figura 1.

Casi incidenti e frequenza di insufficienza renale terminale aggiustata per età, sesso ed etnia, stratificati per diagnosi primaria.

Tabella 1. Storia naturale della nefropatia diabetica nel diabete mellito di tipo 1.

Stadio	Albuminuria	Pressione arteriosa	GFR	Alterazioni strutturali
Iperfiltrazione	Normale o aumentata	Normale	Aumentato	ipertrofia glomerulare ↑ pressione intraglomerulare
Latente (clinicamente)	Normale	Normale	Normale o aumentato	↑ spessore GBM ↑ volume mesangiale
Nefropatia incipiente	30-299 mg/24 ore	Normale, ma in aumento	Normale o aumentato	↑↑ spessore GBM ↑↑ volume mesangiale
Nefropatia conclamata	300 mg/24 ore	Aumentata	Normale o in progressiva riduzione	↑↑↑ spessore GBM ↑↑↑ volume mesangiale obliterazione glomerulare parziale con ipertrofia glomeruli residui
Insufficienza renale terminale	300 mg/24 ore	Aumentata	Ridotto	obliterazione glomerulare totale

degli effetti nefroprotettivi e, molto probabilmente, anche cardioprotettivi, a lungo termine della terapia anti-ipertensiva, ma queste evidenze necessitano di ulteriori conferme (4). È riconosciuto che non tutti i farmaci antiipertensivi hanno la stessa azione anti-proteinurica e lo stesso effetto nefroprotettivo; farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (RAS) infatti, quali gli inibitori dell'enzima di conversione (ACE-i) o bloccanti del recettore AT1 (ARB), pare conferiscano un effetto nefroprotettivo nei pazienti con diabete che va oltre il loro effetto antipertensivo.

Prevenzione della comparsa della ND

Tra la fine degli anni novanta e l'inizio del 2000 sia l'UKPDS (5) che il micro-HOPE (6), hanno sostanzialmente fallito nel dimostrare la capacità di uno stretto controllo pressorio nel prevenire lo sviluppo della ND, mentre l'ABCD (7) ha documentato un'efficacia solo nel sottogruppo di pazienti normotesi. Il primo trial che ha specificatamente valutato l'efficacia del trattamento con un ACE-i nella prevenzione della ND è stato lo studio Ber-

gamo *Nephrologic Diabetes Complications Trial* (BENEDICT). Questo studio ha dimostrato che l'utilizzo del Trandolapril (un ACE-i) in pazienti diabetici di tipo 2 ipertesi, sia in grado di rallentare significativamente la comparsa di microalbuminuria (8) (Fig. 2). Questi dati sono stati confermati più recentemente dallo studio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE), nel braccio del trial disegnata per valutare l'efficacia di un'associazione fissa ACE-i, perindopril, e diuretico, indapamide, confrontato a placebo. Il trattamento attivo veniva usato indipendentemente dai valori pressori iniziali o dall'uso di altri farmaci antipertensivi. Dopo un follow-up di 4.3 anni i pazienti in trattamento attivo presentavano oltre ad una riduzione rischio di eventi macro e microvascolari del 9% (p=0.04) e del rischio di morte per cause cardiovascolari del 18% (p=0.03) anche una riduzione del rischio sia di tutti gli eventi renali che di sviluppare microalbuminuria pari al 21% (P<0.0001) (Fig. 3) oltre che una maggiore regressione da micro a normoalbuminuria (9-10). Informazioni contrastanti derivano dal DIRECT. Questo trial, disegnato

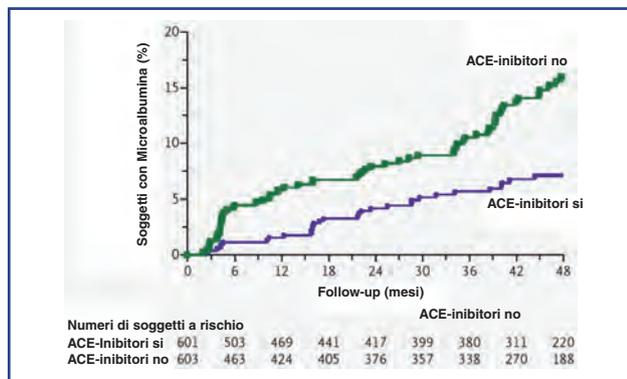


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier con percentuale di soggetti che sviluppano la microalbuminuria durante il trattamento con (linea blu) e senza ACE-inibitori (linea verde) nello studio BENEDICT.

per valutare la capacità di un ARB (Candesartan) di prevenire o ridurre la progressione della retinopatia diabetica in pazienti con DT1 o DT2 normotesi o con pressione arteriosa ben controllata, ci ha dato delle informazioni, sostanzialmente negative sulla capacità di questo farmaco di prevenire la microalbuminuria (11). Siamo ora in attesa della pubblicazione dei risultati dello studio *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)*, trial che ha valutato l'efficacia di un altro ARB, l'Olmesartan nella prevenzione della microalbuminuria in pazienti con DT2 con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. I risultati preliminari di questo trial presentati al congresso della Società Americana di Nefrologia lo scorso anno a San Diego hanno mostrato una significativa riduzione della comparsa di microalbuminuria nel braccio a trattamento attivo (23%; $p=0.014$).

Prevenzione della progressione della ND

L'utilità del trattamento con ARB nei pazienti con DT2 nel ridurre la comparsa di macroalbuminuria è stato documentato in maniera chiara da diversi trial quali

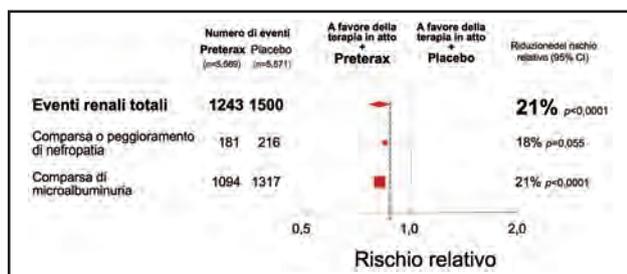


Figura 3. Rischio relativo per tutti gli eventi renali, per la comparsa o peggioramento della nefropatia e per la comparsa di microalbuminuria nei pazienti dello studio ADVACE in trattamento con perindopril + indapamide o placebo, dopo un follow-up di 4.3 anni

l'IDNT (*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial*) (12), il MARVAL (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*) (13) e, più recentemente l'INNOVATION (*Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy*) study (14) condotto, quest'ultimo, in un'ampia popolazione giapponese di DT2. In presenza di nefropatia conclamata, il *Captopril Collaborative Study Group* (15), condotto nel DT1 con l'utilizzo del Captopril, l'*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) (16) ed il *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) (17) condotti nel DT2 con l'utilizzo di ARB, hanno evidenziato l'efficacia dei farmaci bloccanti il RAS nel ridurre il rischio di IRT e del raddoppio della creatininemia.

Il doppio blocco

Se il doppio blocco del RAS ottenuto dall'associazione tra ACE-i ed ARB fosse in grado di conferire un effetto renoprotettivo aggiuntivo rispetto al singolo farmaco, in pazienti con diverso gradi di danno renale, è stato studiato dall'ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) (18) che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità del ramipril (ACE-i), del telmisartan (ARB) e della loro associazione in 25.620 pazienti con presenza di malattia vascolare o diabete ad alto rischio ($n = 6982$), seguiti per 5 anni. L'*outcome* renale primario era un *outcome* composito rappresentato dalla necessità di terapia dialitica, raddoppio della creatinina o morte. I risultati di questo trial hanno mostrato come la frequenza degli eventi era simile nel gruppo trattato con telmisartan (13.4%) e ramipril (13.5%), mentre aumentava nel gruppo trattato con la terapia di associazione (14.5%; HR 1.09; $P = 0.037$) (Fig. 4). La frequenza degli *outcome* renali (necessità di dialisi o raddoppio della creatinina serica) erano simili nel telmisartan (2.21%) e nel ramipril (2.03%) ma maggiore nella terapia di associazione (2.49%; hazard ratio 1.24; $P = 0.038$). Il FG stimato, inoltre, si riduceva meno velocemente nel gruppo ramipril rispetto al telmisartan (-2.82 mL/min/1.73 m² versus -4.12 , $P < 0.0001$) o alla terapia

Eventi	R, n (%)	T, n (%)	R + T, n (%)	T vs R HR	p	R + T vs R HR	p
Dialisi e creatinina	1150 (13.4)	1147 (13.4)	1233 (14.5)	1.00	0.968	1.09	0.037
Dialisi e creatinina	174 (2.03)	189 (2.21)	212 (2.49)	1.09	0.420	1.24	0.038

Figura 4. Risultati dell'ONTARGET: incidenza dell'outcome renale primario e secondario.

di associazione (-6.11 ; $P < 0.0001$). In contrasto, l'aumento della EUA era inferiore nel gruppo telmisartan ($P = 0.004$) o con la terapia di associazione. ($P = 0.001$) ri-

petto al ramipril. I risultati non differivano tra i diabetici ed i non diabetici. La conclusione, quindi, dell'ONTARGET è stata che in pazienti con alto rischio cardiovascolare l'effetto del telmisartan sugli *endpoint* renali maggiori è simile al ramipril. Per quanto riguarda l'associazione ACE-i ed ARB, sebbene questa riduca la proteinuria, complessivamente aumenta il rischio di danno renale e quindi non dovrebbe essere raccomandata. Questi risultati andranno confermati anche in altri set di pazienti e con studi che abbiamo il danno renale come *endpoint* primario oltre che una adeguata potenza statistica.

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes*), uno studio di fase III, che ha valutato in 599 pazienti con DT2 ipertesi e nefropatici, l'effetto renoprotettivo (*outcome* primario: riduzione della EUA) del doppio blocco del RAS ottenuto aggiungendo un inibitore diretto della renina, aliskiren (150 mg/ die per tre mesi seguiti da 300 mg/die per altri tre mesi) al trattamento con losartan 100 mg/die (19). Il trattamento con aliskiren ha portato ad una riduzione della EUA del 20% ($P < 0.001$), rispetto al placebo. Poiché, però, una riduzione del 50% o più veniva osservata nel 25% dei pazienti che assumevano entrambi i farmaci, un numero considerevole di pazienti potrebbe non avere risposto all'inibizione della renina. Inoltre i pazienti arruolati avevano un controllo abbastanza scadente della glicemia così come la durata dello studio è stata breve, solo 6 mesi. Saranno quindi necessari studi di durata più adeguata (diversi anni) con *endpoint* più solidi (raddoppio della creatinina serica, IRT o mortalità cardiovascolare) per confermare la capacità nefro e cardioprotettiva dell'aliskiren, oltre che definire il profilo di sicurezza dell'uso di questo farmaco. Uno studio in questo senso è già in corso ed è l'ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*), che arruolerà oltre 6000 pazienti con DT2, proteinuria e storia di eventi cardiovascolari. Questi pazienti, già trattati con ACE-i o ARB, saranno randomizzati a ricevere anche aliskiren o placebo.

Antagonisti recettoriali dell'aldosterone

Diverse evidenze suggeriscono che l'aldosterone, elemento finale della cascata del RAS, potrebbe contribuire alla progressione del danno renale con meccanismi che vanno oltre le note proprietà mineralcorticoidi che lo caratterizzano. Infatti, l'aldosterone promuove l'infiammazione, la fibrosi e stimola la sintesi di ROS, oltre che la crescita e la proliferazione cellulare. Oggi sono disponibili antagonisti competitivi dell'aldosterone quali lo spironolattone e l'eplerenone (quest'ultimo non ancora in vendita in Italia). L'eplerenone, essendo più selettivo anche se meno potente dello spironolattone, è associato ad una minore incidenza di effetti collaterali.

Diversi studi hanno mostrato come l'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'aldosterone associ ad una significativa riduzione della escrezione di proteine nei pazienti

con DT1 o DT2 e nefropatia conclamata. Parving et al. in uno studio randomizzato controllato con disegno crossover, hanno documentato come l'aggiunta di spironolattone (25 mg/die) alla terapia antipertensiva in corso, che prevedeva anche l'utilizzo di ACE-i o ARB determinava, in pazienti con ND ed albuminuria nel *range* della sindrome nefrosica, determinava una riduzione dell'EUA pari al 32% ($p < 0.0001$) rispetto al placebo. Questa era associata ad una riduzione significativa della pressione arteriosa registrata durante le ore del giorno (20) Estrema cautela è consigliata con l'uso di antagonisti recettoriali dell'aldosterone visto il rischio di iperkalemia che può manifestarsi, soprattutto in pazienti con FG < 60 ml/min. Si suggerisce un monitoraggio continuo della kaliemia evitando la somministrazione di farmaci che possono aumentare la concentrazione del K serico come, ad esempio, gli antiinfiammatori non steroidei.

Conclusioni

In conclusione non è possibile dimenticare che il trattamento della pressione arteriosa nella prevenzione della ND va inserita nel quadro più complesso della terapia multifattoriale. Ed a questo proposito, oltre i ben noti ed ultracitati dati dello STENO 2, voglio far riferimento ad una osservazione post-hoc dell'ADVANCE pubblicata recentemente. Questa mostra come proprio i pazienti arruolati nel braccio del trattamento intensivo dell'iperglicemia ed che assumevano perindopril più indapamide erano quelli più protetti anche in termini di prevenzione del danno renale (21).

BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System: *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008
2. Viberti G. The need for tighter control of cardiovascular risk factors in diabetic patients. *J Hypertens* 21(Suppl): S3-6, 2003
3. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339:1448-1456, 1998
4. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy *Circulation* 110:921-927, 2004
5. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and Micro-HOPE study. *Lancet* 355:253-259, 2000
7. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P: Effects of aggressive blood pressure in normotensive type 2 dia-

- betic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61: 1086–1097, 2002
8. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusagan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini R, Remuzzi G. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-1951, 2004
 9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007
 10. Lowering Blood Pressure Reduces Renal Events in Type 2 Diabetes de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T. *et al* on behalf of the ADVANCE Collaborative Group *J Am Soc Nephrol* 20: 883–892, 2009.
 11. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK *et al.* Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes Three Randomized Trials *Ann Intern Med.* 151:11-20, 2009
 12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878, 2001
 13. Viberti G, Wheeldon NM; for the MARVAL Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: Blood pressure independent effect. *Circulation* 106: 672–678, 2002
 14. Makino H, Haneda M, Babazono T *et al.* Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1577–1578, 2007
 15. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456–1462, 1993
 16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohode R, Raz I; Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851–860, 2001
 17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snappin SN, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869, 2001
 18. Mann JFE *et al.* on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 372:547-553, 2008
 19. Parving HH, Persson F, Lewis JB *et al.* AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy *N Engl J Med* 358: 2433–2446, 2008
 20. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70: S36-S42, 2006.
 21. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T *et al.* on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Combined Effects of Routine Blood Pressure Lowering and Intensive Glucose Control on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes New results from the ADVANCE trial *Diabetes Care* 32:2068–2074, 2009.



Una malattia con due nomi

Mariano Agrusta, Vincenzo Cavallaro
agrus@libero.it
cavallarovincenzo@fastwebnet.it

U.O. Dipartimentale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Cava de' Tirreni e Costa D'Amalfi, Asl Salerno

Parole chiave: diabete mellito, omeostasi glicemica, tolleranza al glucosio, malattie cardiovascolari, prevenzione.

Key words: diabetes mellitus, glucose homeostasis, glucose tolerance, cardiovascular diseases, prevention.

Il Giornale di AMD, 2010;13:76-82



Riassunto

Le Malattie Cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di morte in Europa (EU). Circa la metà (48%) di tutte le morti sono dovute alle CVD con costi di circa 192 bilioni di Euro nel 2006. La malattia coronarica (CHD) rappresenta da sola la più comune causa di morte in EU. Il diabete determina un rischio aumentato di morte per tutte le cause e per CHD fatale.

I pazienti con CHD acuta o stabile manifestano un'alta prevalenza di alterata omeostasi glicemica (IGH) non diagnosticata e diabete di tipo 2. La maggioranza delle morti premature connesse ad IGH sopraggiunge nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT). La relazione tra glicemia e rischio cardiovascolare è progressiva e si estende al di sotto della soglia usata per diagnosticare il diabete, il periodo prediabete determina accresciuto rischio cardiovascolare. C'è aumentato interesse ad identificare i soggetti con IGT che potrebbero beneficiare sia di stili di vita corretti sia d'interventi farmacologici. Negli ultimi 20 anni è sempre più emersa l'importanza del trattamento dell'ipertensione e dell'assetto lipidico sulla riduzione delle complicazioni cardiovascolari. Il controllo dei valori glicemici sembra richiedere molti anni per produrre benefici apprezzabili. Rimane incerto se la precoce introduzione di una terapia ipoglicemizzante riduca il rischio cardiovascolare in pazienti con recente scoperta di IGH. I pazienti con diabete di tipo 2 o IGH dovrebbero essere gestiti con un approccio terapeutico multifattoriale, dove la riduzione della glicemia è una delle componenti della strategia terapeutica.

Il diabete e le malattie cardiovascolari appaiono un'erma bifronte.

Summary

Cardiovascular Diseases (CVD) are the main cause of death in Europe (EU). Nearly half (48%) of all deaths are from CVD and the cost has been estimated just under € 192 billion in 2006. Coronary Heart Disease (CHD) by itself remains the single most common cause of death in the EU.

Diabetes is associated with increased risks of death from all causes and fatal CHD. Patients with acute or stable CHD have a high prevalence of undiagnosed impaired glucose homeostasis (IGH) and type 2 diabetes. The majority of premature deaths related to IGH occurs in people with impaired glucose tolerance (IGT). The progressive relationship between glucose levels and cardiovascular risk extends below the diabetic threshold, the period of time prior to the development of diabetes predispose patients to increased cardiovascular risk.

There is an increasing interest in identifying people with IGT, who might benefit from life style or pharmacological intervention.

The potential of lowering blood pressure and lipid targets for reduction of cardiovascular complications has gradually emerged in the last 20 years. It seems that glucose lowering therapy may require many years to yield apparent benefits. It remains to be proven whether early introduction of glucose-lowering treatment may enhance cardiovascular risk reduction in patients with newly recognized impairment of glycaemic control. Patients with type 2 diabetes mellitus or abnormal glucose regulation should be managed according to a multifactorial treatment strategy in which glucose-lowering treatment, is one of several components. Diabetes and CVD appear to be a two-faced herma.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa

In Europa le malattie cardiovascolari incidono per il 48% sulla mortalità totale (Fig. 1) e tra queste le CHD (anche Coronary Artery Disease-CAD) sono la più comune causa di morte e disabilità con un costo stimato per l'economia dell'unione di circa 192 bilioni di € nel 2006.

Nel 2008 l'European cardiovascular disease statistics rivela una diminuzione delle morti per CHD rispetto al 2005.

Nei paesi dell'ovest, del nord e del sud Europa, le percentuali di mortalità per CHD sono in diminuzione mentre in alcune nazioni del centro e dell'est Europa si osserva un drammatico aumento. L'incremento è più

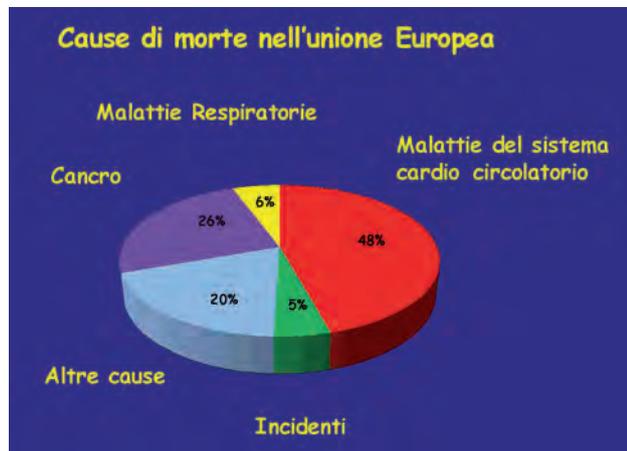


Figura 1.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa. Sono un'importante causa di disabilità e contribuiscono in larga misura al continuo aumento dei costi dell'assistenza sanitaria. Modificato da Allender S et al. European cardiovascular disease statistics. University of Oxford, Brussels, Belgium 2008;

marcato per la mortalità da stroke con una crescita del numero delle morti dal 2005. Oltre 200.000 uomini e circa 300.000 donne muoiono di stroke in EU ogni anno

(1). Le recenti linee guida, redatte dalla quarta Task Force Congiunta della Società Europea di Cardiologia insieme con altre nove Società (4^oJTF) sulla prevenzione delle Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche (MCV) nella pratica clinica, individuano delle affezioni su cui intervenire per ridurre l'incidenza delle MCV, tra le priorità sono inseriti il diabete di tipo 2 e quello tipo 1 con microalbuminuria (Tab. 1). La patologia aterosclerotica, che evolve insidiosamente nel corso di molti anni ed è già gravemente avanzata alla comparsa dei sintomi, è fortunatamente correlata allo stile di vita ed ad altri fattori fisiologici e biochimici modificabili (2).

Tabella 1. MCV: Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche. I soggetti a rischio più elevato traggono maggiori benefici dagli interventi di prevenzione e questo comporta le priorità elencate in tabella.

Priorità per la prevenzione dell'MCV nella pratica clinica
1) Pazienti con MCV clinicamente nota.
2) Soggetti asintomatici ad elevato rischio di sviluppare MCV a causa di: <ul style="list-style-type: none"> a. Rischio cardiovascolare globale aumentato (rischio di mortalità a 10 anni \geq 20%) b. Diabete di tipo 2. Diabete di tipo 1 associato a microalbuminuria c. Livelli elevatissimi di un singolo fattore di rischio, specie se presente danno d'organo.
3) Parenti stretti di pazienti con insorgenza precoce di MCV (\leq 55 anni nell'uomo, \leq 65 nella donna)

Modificata da European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary, 2007.

La patogenesi dell'MCV lega l'insulino resistenza alla disfunzione endoteliale

L'attenzione per le turbe dell'omeostasi glicemica è cresciuta negli ultimi lustri a causa dell'evidenza della loro prevalenza nelle MCV (3,4) e delle relazioni di quest'ultima sia con la resistenza insulinica (5,6) sia con il deficit secretivo. La disglucemia, che accompagna l'infarto acuto del miocardio, appare essere un'alterazione stabile legata alla disfunzione delle beta cellule e non un mero epifenomeno da stress (7).

Si sono accumulate sempre maggiori evidenze sui legami tra insulino resistenza (IR) e la disfunzione endoteliale (DE) (8) e sui rapporti di DE sia con il rischio cardiovascolare (9) sia con l'infiammazione. L'infiammazione altera la normale funzione endoteliale (10,11) e sembra connessa allo sviluppo di diabete (12).

Evidenze sperimentali in topi transgenici privi dell'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale confermano che un ben definito stato di IR è correlato a DE e suggeriscono una stretta relazione tra valori pressori ed omeostasi glicemica e lipidica (13). Il legame tra funzione endoteliale alterata ed incidenza di diabete è stato rilevato in donne obese in post menopausa (14) ed in pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale (15), fino a far ipotizzare una bidirezionalità tra DE e diabete: il diabete genera DE e DE può causare diabete (16).

La relazione tra glicemia e rischio cardiovascolare è un continuum

Una copiosa letteratura ha sempre più evidenziato che la presenza di diabete aumenta la mortalità cardiovascolare (17-23). Il rischio di eventi cardiovascolari è accresciuto nei diabetici da due a tre volte e nelle diabetiche da tre a cinque volte, tanto che in Europa, la CAD è la causa più comune di morte tra i diabetici (4).

Cutinho, in una meta-analisi comprendente 95.783 soggetti seguiti per una media di 12,4 anni, rileva che la relazione tra i livelli di glucosio ed il rischio cardiovascolare è progressiva e si estende ben al di sotto della soglia comunemente usata per diagnosticare il diabete. Il rischio per mortalità cardiovascolare, ad esempio, è di 1,33 nei soggetti con glicemia a digiuno di 110 mg/dl (6,1 mmol/l) rispetto a chi presenta glicemia a digiuno di 75 mg/dl (4,2 mmol/l) (24).

Nonostante le difformità dei metodi analitici utilizzati nel dosaggio dell'HbA1c ed il fatto che la sua normalità non escluda la presenza di diabete mellito o di IGT, si evidenzia una stretta relazione fra i livelli dell'HbA1c ed il corrispondente definito incremento del rischio per CVD (4).

In accordo con larghi studi epidemiologici Dale e collaboratori riscontrano, nel corso di 20 anni di follow-up, che all'1% di aumento dell'HbA1c corrisponde un incremento del 20% del rischio di cardiopatia ischemica (25).

Nelle fasi che precedono il diabete, definite nel loro complesso IGH (Impaired Glucose Homeostasis) e che comprendono le alterazioni della glicemia a digiuno

(Impaired Fasting Glucose, IGF) e IGT, si è osservato che la maggior parte delle morti premature si manifestano in soggetti con IGT.

Il test di tolleranza al glucosio (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) consente di misurare i livelli di glucosio plasmatico alla seconda ora dalla somministrazione orale di 75 gr di glucosio (2-hour post challenge plasma glucose, 2hPG). I valori rilevati alla seconda ora corrispondono benissimo ai valori post-prandiali (26).

Va ricordato che alle alterazioni della glicemia, a digiuno e dopo carico standard, sottendono meccanismi fisiopatologici in parte differenti. Una normale glicemia a digiuno scaturisce da un'adeguata secrezione insulinica basale e da un'appropriata insulinio-sensibilità epatica capace di regolare la neoglucogenesi. Durante OGTT (ma anche dopo i pasti) la capacità di conservare una glicemia normale richiede un'adeguato ingresso di glucosio nel fegato (con inibizione dell'output), ma soprattutto nel muscolo (4). Un soggetto, quindi, può manifestare IGF o IGT o contemporaneamente mostrare alterazione della glicemia a digiuno ed anomala risposta alla curva da carico con glucosio.

IGF ed IGT sono predittori di rischio

I livelli di 2-hPG dopo OGTT hanno mostrato essere predittori di eventi cardiovascolari e di mortalità (4). Nella popolazione generale OGTT prevede meglio susseguenti eventi CVD rispetto ad IGF (26). La conoscenza, quindi, dei valori glicemici post prandiali (post-load) fornisce migliori informazioni sul rischio per CVD rispetto ai valori glicemici a digiuno assunti isolatamente (26) e valuta meglio il rischio per CVD (27-30). L'evidenza più convincente della relazione tra un'anomala tolleranza al glucosio e l'incremento del rischio cardiovascolare è stata data dal DECODE Study, un'analisi congiunta da studi prospettici di coorte europei comprendenti più di 22000 soggetti. L'IGT oltre a predire meglio la morte per tutte le cause, le affezioni coronariche e la mortalità per stroke rispetto all'IGF (31), mostra che qualsiasi rischio di mortalità nei pazienti con IGF è effettivamente congiunto ad un concomitante elevato 2-hPG (32).

La superiore capacità predittiva del 2-hPG è stata confermata in un ampio studio prospettico in alcune popolazioni asiatiche (33). L'IGF rimane comunque un predittore di rischio indipendente se la popolazione di confronto non presenta né IGF né IGT (23).

La prevenzione è possibile

Il fatto che OGTT consenta lo svelarsi di diabete misconosciuto e di stati di IGT e che il 2-hPG sia un efficace predittore del rischio di mortalità, ha condotto ad estendere il più possibile questa metodica nello screening di popolazioni a rischio di sviluppare diabete (4). Inoltre, nella pratica clinica, è utilizzato come mezzo precoce per svelare anomalie del metabolismo del glucosio nei pazienti con infarto acuto del miocardio (34). Le escursioni post prandiali divengono più frequenti con l'avanzare dell'età ed è dimostrato che gli eventi cardiovascolari acuti possono essere prevenuti da riduzione dei livelli di

glicemia post prandiale sia nei pazienti con IGT sia nei pazienti con diabete manifesto (35). La riduzione della glicemia post prandiale, comunque, appare scarsamente efficace nei diabetici dopo infarto del miocardio (36). È sempre più evidente che le alterazioni dell'omeostasi glicemica condividono con il Diabete di tipo 2 conclamato un aumentato rischio cardiovascolare (4) ed in particolare la mortalità cardiovascolare appare essere in relazione graduale e crescente con il 2-hPG (37).

IGF e IGT, devono essere considerati genuini fattori di rischio per mortalità e non solo semplici stati precursori del diabete mellito (23,26,38). È necessario perciò identificare precocemente i soggetti con IGH (4) permettendo così l'introduzione di stili di vita (39-42) e interventi farmacologici che ritardino la comparsa del diabete (39). L'alta prevalenza di diabete mellito misconosciuto e di IGT svelati con OGTT in pazienti con CAD (43) all'unisono con la evidenza che nel periodo antecedente lo sviluppo del diabete (quando i pazienti manifestano IGT) è già presente un accresciuto rischio cardiovascolare, suggeriscono la necessità di allocare risorse nella prevenzione e gestione del diabete di tipo 2. In alcuni studi l'occorrenza di anomalie del metabolismo glicemico in pazienti con Ima acuto o CHD è mostrata essere approssimativamente 2/3 (44,45). In Australia uno studio della durata di 5,2 anni che ha coinvolto 10428 soggetti, ha dimostrato che il 65% delle morti CVD sono avvenute in soggetti che mostravano in partenza diabete manifesto, IGF o IGT (23).

È evidente che l'identificazione precoce delle turbe dell'omeostasi glicemica permetterebbe l'instaurazione di quei trattamenti capaci di procrastinare la comparsa o la progressione di complicazioni micro e macrovascolari con immediate ricadute in termini di salute sociale e di risparmio (26).

Un salto concettuale: il Cardiadiabete

Le linee guida 2007 dell'European Society of Cardiology (ESC) e dell'European Association for the study of Diabetes (EASD) pongono in risalto come ogni classificazione dovrebbe tener conto del rischio cardiovascolare connesso al diabete. Le soglie attualmente utilizzate per diagnosticare il diabete, a digiuno (126 mg/dl-7 mmol/l) e dopo carico (200 mg-11,1 mmol/l), sono state determinate a partire dai livelli ai quali la prevalenza di retinopatia diabetica incrementa; questi valori sono però del tutto inadeguati nell'identificare il rischio più rilevante per il diabetico che è la morte per MCV (CAD e Stroke (4)).

Le due società riunite suggeriscono la ricerca sistematica di CAD nei diabetici e la ricerca di diabete nella CAD. Per l'individuazione della popolazione ad alto rischio di sviluppare diabete come screening di massa, è consigliato il Type 2 Diabetes Risk Assessment Form della Finnish Diabetes Association. Quando il rischio di sviluppare diabete nei successivi 10 anni risulta elevato deve essere eseguita una curva da carico. Sostanzialmente l'identificazione di IGH e diabete mellito diviene un mezzo per prevenire le

malattie cardiovascolari (4). A conferma della stretta relazione tra diabete e CVD un recente studio epidemiologico svolto in Danimarca, che ha coinvolto

3 274 472 soggetti, ha dimostrato che i pazienti affetti da diabete mellito manifestano un rischio cardiovascolare simile a quello dei soggetti che hanno lamentato un infarto miocardico. È emerso che tutti i diabetici con età superiore ai 30 anni sono sottoposti ad un rischio particolarmente alto attinente sia alla morbilità sia alla mortalità cardiovascolare.

La contemporanea presenza di diabete mellito ed infarto del miocardio conferisce un rischio incomparabilmente più alto (46).

Nel novembre del 2008 nella sessione annuale dell'American College è stata confermata una elevata prevalenza di turbe dell'omeostasi glicemica in una popolazione a rischio costituita da soggetti con età maggiore di 50 anni affetti da malattie cardiovascolari e per il restante da soggetti con età maggiore di 55 anni con fattori di rischio cardiovascolare. Sono stati screenati con OGTT 42000 soggetti ed in 35744 il test è stato considerato attendibile. In questo gruppo la prevalenza di IGF, IGT e diabete, conosciuti o svelati con prelievo a digiuno o OGTT raggiungeva la percentuale del 79,4% (47).

In Europa, l'Euro Heart Survey (EHS) ha valutato la prevalenza di diabete, IGF e IGT in soggetti affetti da CAD acuta o stabile, l'EHS ha coinvolto 110 centri, 25 nazioni e 4961 pazienti. Lo studio ha evidenziato che ben il 71% dei soggetti mostravano IGH o diabete (43).

Se la prevalenza di IGH e diabete nella popolazione Europea affetta da CAD acuta o stabile fosse confermata, traslando i dati sulla mortalità da MCV, dovremmo dedurre che in EU la stragrande maggioranza delle morti per CAD è attribuibile al diabete o a turbe dell'omeostasi glicemica (Fig. 2).

Se a questi dati si aggiungessero i decessi per stroke o per complicazioni vascolari periferiche la prevalenza delle turbe dell'omeostasi glicemica nelle MCV sarebbe ancora più alta. L'estensione di questi risultati alla popolazione generale deve, però, essere compiuta con cautela. Infatti, pur in presenza di studi che hanno confermato percentuali simili (44,45), le conclusioni, sono arguite da popolazioni che afferiscono a centri cardiovascolari o ad ospedali e soprattutto derivano da studi trasversali. È da rimarcare, comunque, che anche uno recente studio longitudinale, il già citato Ausdiab, evidenzia che il 65% delle morti per CVD avviene tra i soggetti che presentavano all'arruolamento diabete mellito, IGF o IGT (23).

L'approccio terapeutico è multifattoriale

L'importanza di riconoscere precocemente le turbe dell'omeostasi glicemica è quindi strettamente connessa all'abbattimento del rischio globale possibile con un cambiamento dello stile di vita ed un'adeguata multiterapia. L'efficacia di una terapia combinata che agisca su tutti i



Figura 2.

DM: Diabete mellito manifesto. IGH: Impaired Glucose Homeostasis. NGH: Normal Glucose Homeostasis. Se fossero confermati i risultati dell'Euro Heart Survey il diabete mellito e l'IGH (IGF+IGT) inciderebbero prepotentemente sulla mortalità cardiovascolare. L'estensione delle conclusioni alla popolazione generale va compiuta con prudenza anche se altri studi dimostrano un'elevata prevalenza di mortalità per CVD in presenza di turbe dell'omeostasi glicemica (vedi testo).

fattori di rischio nei soggetti diabetici emerge sempre più chiaramente come paradigma terapeutico (4,26, 38, 48).

Recentemente Kausik e coll. hanno selezionando 5 trial prospettici randomizzati (UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT ed ACCORDE), comprendenti 33040 pazienti ed hanno potuto dimostrare nei diabetici che il controllo glicemico appare efficace nel ridurre gli eventi MCV senza aumentare il rischio di mortalità per tutte le cause. Questi risultati vanno comunque interpretati con prudenza, infatti, gli stessi autori concludono che pur avendo provato l'efficacia del controllo glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari non è dimostrato un chiaro beneficio su tutte le cause di mortalità. Al contrario i vantaggi conseguiti con il controllo dell'assetto lipidico e dei valori pressori sono acclarati (49). Allo stato dell'arte quindi, nel diabete franco il controllo della glicemia è da considerare una delle componenti da inserire nella strategia di un trattamento multifattoriale. È necessario un periodo di molti anni per ottenere dei benefici sul rischio cardiovascolare ed è ancora da verificare se nei soggetti con recente insorgenza di IGH lo stretto controllo dei valori glicemici si associ a riduzione degli eventi. Ulteriori ricerche sono necessarie per avvalorare i benefici di un glicemia conservata intorno ai valori normali stabilendo anche se solo sottogruppi di pazienti possano giovarsene (38).

Una visione unitaria

Alle informazioni provenienti dai grandi studi osservazionali e d'intervento clinico si sono aggiunte le conoscenze biologiche e patogenetiche. Abbiamo imparato che l'iperglicemia danneggia direttamente l'endotelio vascolare determinando stress ossidativo, che l'IR si associa ad elevati livelli di acidi grassi liberi (Nefa) ed alla tipica dislipidemia diabe-

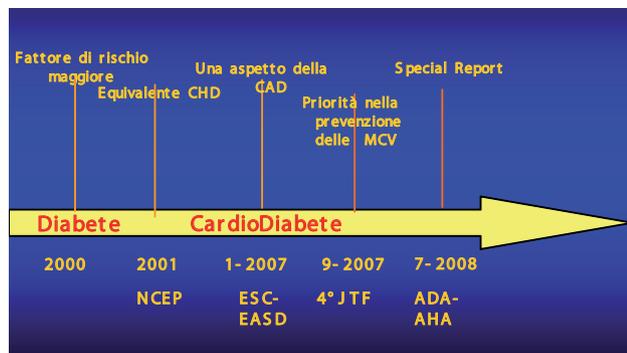


Figura 3.

Il Diabete da fattore di rischio maggiore è oggi considerato un aspetto delle malattie cardiovascolari ed è una priorità nella prevenzione.

CHD: Coronary Heart Disease. NCEP: National Cholesterol Education Program (USA). CAD: Coronary Artery Disease. ESC: European Society of Cardiology. EASD: European Association for the Study of Diabetes. MCV: Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche. 4°JTF: 4° Task Force Congiunta dell'ESC con altre nove Società per la prevenzione dell'MCV. ADA: American Diabetes Association. AHA: American Heart Association.

tica, che lo stress ossidativo riduce la secrezione insulinica danneggiando le beta cellule: l'insieme di queste condizioni innesca processi pro infiammatori e pro trombotici (38). L'accumularsi di queste evidenze ha modificato la nostra prospettiva riguardo le turbe dell'omeostasi glicemica, infatti, solo alcuni anni fa il diabete (FIG 3) era considerato un fattore di rischio maggiore, nel 2001 il National Cholesterol Education Program (NCEP) lo ha classificato come equivalente di CHD, nel 2007 l'European Society of Cardiology e l'European Association for the Study of Diabetes hanno redatto un documento comune ed hanno definito il diabete e le malattie cardiovascolari come le due facce di una stessa moneta. In seguito la 4°JTF ha confermato che il diabete è una priorità per l'MCV. Nel 2008 l'American Diabetes Association e l' American Heart Association hanno redatto un documento comune per valutare gli effetti ed i costi negli States delle raccomandazioni per l'attività di prevenzione della morbilità legata alle CVD : il controllo del prediabete è considerata una specifica attività di prevenzione, l'articolo è stato contemporaneamente pubblicato su *Circulation* e *Diabetes Care* (50). Il diabete mellito e le malattie cardiovascolari appaiono, quindi, come un'erma bifronte volta da un lato al versante metabolico e dall'altro al danno vascolare. Appare artificioso, quindi, mantenere separate le due entità nosologiche anche se dovremo attendere ulteriori ricerche che ne chiariscano l'intreccio fisiopatologico e gli aspetti ancora incerti.

BIBLIOGRAFIA

1. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R. et al. European cardiovascular disease statistics. University of Oxford, Brussels, Belgium 2008;

2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R. et al. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 28: 2375-2414, 2007;
3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44: 14-21, 2001;
4. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Beteridge J, de Boer MJ. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 28: 88-136, 2007;
5. Båvenholm P, Proudler A, Tornvall P, Godsland I, Landou C, de Faire U. et al. Insulin, intact and split proinsulin and coronary artery disease in young men. *Circulation* 92: 1422-1429, 1995;
6. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M, Fujiura Y, Imaizumi T. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? *Diabetes Res Clin Pract* 51: 215-223, 2001;
7. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Öhrvik J. et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 48: 2229-2235, 2005;
8. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2006-2610, 1996;
9. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of European Society of Hypertension. *J Hypertens* 23: 233-246, 2005;
10. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M. et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102: 994-999, 2000;
11. Vita JA, Keaney JF, Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinska I. et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 110: 3604-3609, 2004;
12. Hu FB, Meigs JB, Tricia Y, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 53: 693-700, 2004;
13. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 104: 342-345, 2001;
14. Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Endothelial dependent vasodilatation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmeno-

- pausal women. *Diabetes Care* 28: 702-707, 2005;
15. Perticone F, Maio R, Sciacqua A, Andreozzi F, Iemima G, Perticone M. et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension. *Diabetes* 57: 167-171, 2008;
 16. Zoccali C, Puntorieri E. Type-2 diabetes and endothelial dysfunction: exploring the road to disease in the reverse direction. *Journal of Hypertension* 26: 2096-00, 2008;
 17. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Lakso M. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 28: 2901-2907, 2005;
 18. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE. et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 161: 1717-1723, 2001;
 19. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 48: 856-861, 2005;
 20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004;
 21. Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, op Reimer WS. et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 27: 2969-74, 2006;
 22. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K. et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119: 21-181, 2009;
 23. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW. et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 116: 151-7, 2007;
 24. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-240, 1999;
 25. Dale AC, Midthjell K, Nilsen TI, Wiseth R, Vatten LJ. Glycaemic control in newly diagnosed diabetes patients and mortality from ischaemic heart disease: 20 years follow-up of the HUNT Study in Norway. *Eur Heart J* 30: 1372-7, 2009 ;
 26. Anselmino M, Wallander M, Norhammar A, Melbin L, Rydén L. Implications of abnormal glucose metabolism in patients with coronary artery disease. *Diabetes and Vascular Disease Research* 5: 285-290, 2008;
 27. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 26: 2910-2914, 2003;
 28. Rodriguez BL, Lau N, Burchfield CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K. et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Programme. *Diabetes Care* 22: 1262-1265, 1999;
 29. Tominaga M, Eguchi H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999;
 30. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 24: 447-453, 2001;
 31. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397-405, 2001;
 32. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621, 1999;
 33. Nakagami T. DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 47: 385-394, 2004;
 34. Wallander M, Malberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerez Á. Oral Glucose Tolerance Test: A Reliable Tool for Early Detection of Glucose Abnormalities in Patients With Acute Myocardial Infarction in Clinical Practice. A report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI Study. *Diabetes Care* 31: 36-38, 2008;
 35. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal* 25: 10-16, 2004;
 36. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozиков V, Gitt AK. et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32: 381-386, 2009;
 37. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26: 688-696, 2003;
 38. Bartnik M, Cosentino F. Dysglycaemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out? *Eur Heart J* 30: 1301-4, 2009;

39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002;
40. Hu G, Lindström J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 164: 892–896, 2004;
41. Pan X, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537–544, 1997;
42. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343–1350, 2001;
43. Bartnik M, Ryde L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal* 25: 1880–1890, 2004;
44. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359: 2140 –2144, 2002;
45. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U. et al. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease: findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 47: 1257–1265, 2004;
46. Schramm TK, Gilason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ. et al. Diabetes Patients Requiring Glucose-Lowering Therapy and Nondiabetics With a Prior Myocardial Infarction Carry the Same Cardiovascular Risk: A Population Study of 3.3 Million People. *Circulation* 117: 1945-1954, 2008.
47. Bethel MA, Paul SK, Buse J, Deedwania P, McMurray J, Fonseca V. et al. The Navigator Study Group. High Frequency of Unrecognized Diabetes in Cardiovascular Patients: Should All Have an Oral Glucose Tolerance Test? *Circulation* 118: 1182, 2008;
48. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pendersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008;
49. Kausik K R, Kondapally Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D. et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 373: 1675-72, 2009;
50. Kahn R, Robertson RM, Smith R, Eddy D. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 118: 576-85, 2008;



Il mantenimento dell'euglicemia durante esercizio fisico nel paziente insulino-dipendente: un nuovo sistema via sms per la stima individuale del fabbisogno di carboidrati

M.P. Francescato¹, M. Geat¹, S. Carrato²,
A. Accardo², L. Cattin³, C. Noacco⁴
maria.francescato@unina.it

¹Dipartimento di Scienze e Tecnologie
Biomediche, Università di Udine

²Dipartimento di Elettronica, Elettrotecnica
e Informatica, Università di Trieste

³Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche
e Tecnologiche, Università di Trieste

⁴Unità di Diabetologia, Ospedale di Udine

Parole chiave: Diabete, Metabolismo,
Informatica

Key words: Diabetes, Metabolism,
Informatics

Il Giornale di AMD, 2010;13:83-85



Methods: Eighty-nine patients were asked to perform exercises at the preferred day time, intensity and duration, using ECRES.

Results: 78% of exercises was concluded with an optimal glycaemia (3.9-12.2 mmol·l⁻¹); in 11% of trials patients had to consume additional amounts of carbohydrates.

Conclusion: ECRES was adequate to estimate the carbohydrate requirement in a high percentage of exercises of short/mean duration.

Introduzione

Le difficoltà incontrate dai pazienti diabetici tipo 1 per mantenere il controllo glicemico durante e dopo un esercizio fisico (fino ad oltre 24 ore) sono oggetto di studio da molto tempo. Numerosi lavori sull'attività fisica in questi pazienti, allo scopo di orientare il diabetologo sulla terapia da predisporre nelle varie circostanze in base all'intensità e durata, riportano i consumi calorici dei vari esercizi. Tuttavia, a parità di quantità di energia (e trascurando lo scarso apporto proteico), se il lavoro muscolare è di bassa intensità vengono ossidati prevalentemente i grassi, mentre se l'intensità è più elevata viene ossidato quasi esclusivamente glucosio. Inoltre, già negli anni '80 si era osservato che, per evitare l'insorgenze di ipoglicemia durante l'esercizio fisico, la quantità di carboidrati necessari era elevata se questo era praticato a breve distanza dall'iniezione d'insulina pronta, mentre tale quantità era piccola (o nulla) se lo stesso esercizio era svolto a molte ore di distanza dalla somministrazione dell'insulina. Queste osservazioni portarono a ritenere che l'elevata insulinemia provocasse una aumentata ossidazione di glucosio da parte dei muscoli, che rendeva necessarie le alte dosi di carboidrati, e che la bassa insulinemia fosse all'opposto associata ad un ridotto utilizzo di glucosio, con conseguenti ridotte richieste di glicidi. Si cominciò allora a consigliare una riduzione della dose d'insulina pronta, ottenendo una ridotta o nulla richiesta di carboidrati per lo svolgimento dell'esercizio fisico, cosa che sembrò una conferma di quanto ipotizzato. Dopo un esercizio fisico erano anche state notate ipoglicemie notturne, da sempre ricondotte all'effetto della resintesi del glicogeno. L'effettiva influenza dell'insulinemia nel determinare la quantità di glucosio ossidato e la quantità di glicidi necessari

Riassunto

Introduzione: I pazienti diabetici tipo 1 hanno difficoltà a mantenere l'euglicemia in seguito al lavoro muscolare.

Scopo: Testare un algoritmo (ECRES, Exercise Carbohydrate Requirement Estimation Software) che stima individualmente il fabbisogno di glicidi.

Materiali e metodi: Ad 89 pazienti è stato chiesto, utilizzando ECRES, di svolgere dell'attività fisica all'ora desiderata, di intensità e durata preferite.

Risultati: Il 78% delle attività si è conclusa con una glicemia ottimale (70-180 mg/dL); nel 11% dei casi sono state consumate dosi aggiuntive di carboidrati.

Conclusioni: ECRES è quindi risultato adeguato a stimare il fabbisogno di carboidrati in un'alta percentuale di attività fisiche di breve/media durata.

Summary

Introduction: Type 1 diabetic patients often encounter great difficulties in maintaining the glycaemic balance during and after physical activity.

Aim: To test a software (ECRES Exercise Carbohydrate Requirement Estimation Software) that individually estimates the carbohydrates requirement.

per mantenere l'euglicemia è stata da noi studiata su un gruppo di pazienti diabetici di tipo 1 (e relativi controlli), trattati con una dose standard di insulina (1), che hanno svolto quattro esercizi uguali, ma con un diverso livello insulinemico. In sintesi, i risultati hanno dimostrato che i) il glucosio ossidato dai muscoli non dipende dall'insulinemia; ii) l'insulinemia dei soggetti di controllo si riduce immediatamente all'inizio del lavoro muscolare, mentre nei pazienti l'insulinemia segue il decorso obbligato dalla dose e dal tipo di insulina utilizzata; quindi la concentrazione di insulina è prevedibile in base al tempo trascorso dall'iniezione dell'ormone; iii) la quantità di glucosio che il paziente deve consumare per mantenere l'euglicemia è una percentuale calante del glucosio ossidato, strettamente correlata all'insulinemia. La sperimentazione ha anche dimostrato che l'intensità dello sforzo influenza la quantità di glucosio ossidato, ma lascia inalterata la percentuale di glucosio esogeno da somministrare.

Serviva quindi trovare un modo semplice e pratico per poter stimare la quantità di glucosio ossidata durante l'attività. Una seconda sperimentazione effettuata nel nostro laboratorio (2) su un gruppo di pazienti (e controlli sani) ha messo in luce una precisa relazione, definita "polso di glucosio", tra la percentuale della frequenza cardiaca massima (che tiene conto della diversa età dei soggetti) e la quantità di glucosio ossidato, determinato utilizzando tecniche di termochimica respiratoria. Tale relazione risente anche del grado di allenamento della persona, essendo il consumo di glucosio più elevato nei soggetti che conducono vita sedentaria rispetto a quelli allenati. Sono quindi state proposte due equazioni (ottenute statisticamente) che consentono di stimare, per tutte le frequenze cardiache, i corrispondenti consumi di glucosio.

I risultati delle due sperimentazioni ci hanno portato a concludere che, se in un paziente insulino-dipendente l'insulinemia è prevedibile in base alla dose, al tipo di insulina utilizzata ed al tempo trascorso dall'iniezione, dovrebbe poter essere stimata anche la dose di carboidrati necessaria per mantenere l'euglicemia, una volta conosciuti l'insulinemia e l'ossidazione di glucosio.

Scopo del lavoro

Scopo del presente lavoro è quello di illustrare l'algoritmo messo a punto dal nostro gruppo per la stima del fabbisogno di carboidrati nel paziente diabetico insulino-dipendente ed illustrare i risultati preliminari ottenuti dall'applicazione dello stesso.

Materiali e metodi

L'algoritmo "ECRES"

La filosofia principale che ha guidato le scelte del nostro gruppo di studio è stata quella di consentire al

paziente diabetico di tipo 1 di effettuare esercizio fisico in qualsiasi momento della giornata e di qualsiasi intensità e durata, senza dover modificare la propria terapia abituale. L'algoritmo ECRES (Exercise Carbohydrate Requirement Estimation System) prevede due fasi distinte.

La prima procedura rappresenta una fase di set-up del sistema per il singolo paziente, che è necessario rieseguire solamente quando intervengono delle variazioni della terapia e/o della dieta del paziente stesso. Essa elabora una serie di informazioni relativamente "costanti" del paziente, come dieta, terapia e livello di allenamento. Innanzitutto, per ciascuna insulina utilizzata dal paziente, le rispettive curve farmacocinetiche (3, 4, 5) vengono scalate in proporzione alla dose specifica del paziente, allineate sull'ora di iniezione e sommate, ottenendo la curva insulinemica teorica dell'intera giornata. Utilizzando poi il rapporto carboidrati / insulina dei principali periodi della giornata (mattina, pomeriggio, dopo cena) specifici del paziente, la curva insulinemica viene tramutata in ciò che abbiamo definito "curva insulinemica efficace", che a sua volta viene convertita in percentuale di carboidrati da assumere per l'esercizio sulla base della relazione con l'insulinemia (1).

La seconda procedura va eseguita ogni volta che il paziente desidera effettuare del lavoro muscolare. In primo luogo viene stimata la quantità totale di glucosio che sarà ossidato durante l'esercizio, in base al grado di allenamento del paziente, e alla frequenza cardiaca media e alla durata previste. Viene quindi calcolata la quantità teorica di carboidrati che il paziente deve assumere, applicando alla quantità totale di glucosio ossidato la percentuale appropriata, definita in base all'ora del giorno, ovvero alla distanza di tempo dall'ultima iniezione di insulina rapida. Infine viene determinata la quantità effettiva di carboidrati che il paziente deve assumere, prendendo in considerazione l'eccesso di glucosio eventualmente presente nell'organismo, stimato a partire dalla glicemia del paziente e dal volume del suo liquido extracellulare.

Una prima verifica di attendibilità dell'algoritmo è stata eseguita in laboratorio su ventisette pazienti che, continuando a seguire la loro terapia abituale, hanno effettuato, in giorni diversi, le prove iniziando l'esercizio a diverse distanze di tempo dall'iniezione dell'insulina. Indipendentemente dall'orario di svolgimento, nel 70% dei casi (57 casi su 81), la quantità di carboidrati somministrata ha consentito ai pazienti di concludere l'esercizio con una glicemia ottimale (compresa tra 70 mg/dl e 180 mg/dl).

Protocollo sperimentale

L'algoritmo è stato implementato anche su Web seguendo la stessa logica sopra descritta. In occasione dell'attività fisica, il paziente invia tramite sms le poche informazioni necessarie per stimare il fabbisogno di carboidrati (ora dell'attività, intensità, durata stimata e glicemia). Il software, effettuati i conteggi, invia al paziente un sms di risposta con l'indicazione della quantità di carboidrati ritenuta idonea a far completare l'attività fisica prevista con

una glicemia ottimale e una stima della quantità di carboidrati necessari per prevenire le ipoglicemie tardive.

Con la collaborazione di diversi centri diabetologici della Regione Friuli Venezia Giulia, sono stati reclutati 89 pazienti per testare l'applicabilità dell'algoritmo e la praticità dell'accesso tramite sms. Senza modificare la propria terapia abituale, a ciascuno è stato chiesto di svolgere, all'ora desiderata, attività fisica di intensità e durata preferite, utilizzando l'interfaccia sms per accedere al software. Al fine di evitare, per le attività programmate nelle prime due ore dopo l'iniezione, l'assunzione di quantità consistenti di carboidrati il cui assorbimento difficilmente sarebbe completo in tempo utile, i pazienti sono stati istruiti a ridurre la dose di insulina, segnalando tale variazione della terapia anche al software. Durante l'attività fisica i pazienti dovevano indossare la fascia di un cardiofrequenzimetro (Polar, Finlandia) e dovevano compilare un modulo cartaceo riportando almeno la glicemia al termine, la frequenza cardiaca media e la durata effettive con eventuali note.

Risultati

Finora sono stati riconsegnati 133 moduli di rilevamento, compilati da trentacinque pazienti (18M, 17F) di età media 46 ± 14 anni, tutti normopeso (69 ± 11 kg), diagnosticati da 20 ± 11 anni (HbA1c $7,2 \pm 1,0\%$). Le attività svolte hanno avuto una durata media di 54 ± 18 min (range 20-90 min) ed una intensità media di 112 ± 22 bpm; la quantità di carboidrati stimata da ECRES per queste prove è stata in media di $17,7 \pm 21,5$ g (range 0-130 g). La glicemia media, determinata su sangue capillare tramite strisce reattive (Breeze®2 meter, Bayer Healthcare, USA), è stata di 148 ± 50 mg/dL all'inizio delle attività, riducendosi significativamente a 120 ± 42 mg/dL al termine delle stesse (t-test per dati appaiati, $p < 0,001$). Nel 78% dei casi, l'attività si è conclusa con una glicemia ottimale (Figura 1); nel 11% la stima è risultata eccessiva (i pazienti hanno

assunto meno glicidi), mentre nel rimanente 11% dei casi i pazienti hanno dovuto consumare dosi aggiuntive di carboidrati per l'eccessiva riduzione della glicemia.

Discussione e conclusioni

L'attività fisica, finora, è stata prescritta da diabetologi esperti, basandosi su previsioni approssimative del grado di insulinizzazione e sul consumo calorico dell'esercizio. I risultati finora ottenuti consentono di concludere che l'algoritmo ECRES ha permesso di stimare con buona approssimazione la quantità di carboidrati necessari ai pazienti insulino-dipendenti per effettuare attività fisica di breve/media durata, mantenendo l'equilibrio glicemico. Il sistema di calcolo risulta tanto più preciso quanto più corretto è il rapporto insulina / carboidrati del paziente ed il suo grado di controllo metabolico. L'implementazione su web con accesso via sms per i pazienti ha reso il sistema usufruibile in ogni occasione con grande facilità. Mancano tuttavia ancora risposte precise relative alla resintesi del glicogeno, all'aumentata sensibilità insulinica dopo un lavoro muscolare ed alla effettiva ossidazione di glucosio per attività motorie prolungate e/o negli atleti molto allenati.

BIBLIOGRAFIA

1. Francescato MP, Geat M, Fusi S, Stupar G, Noacco C, Cattin L. *Carbohydrate requirement and insulin concentration during moderate exercise in type 1 diabetic patients*. Metabolism, 53: 1126-1130, 2004
2. Francescato MP, Cattin L, Geat M, Tosoratti E, Lazzar S, Noacco C, di Prampero PE. *Glucose Pulse: a simple method to estimate the amount of glucose oxidized during exercise in type 1 diabetic patients*. Diabetes Care, 8: 2028-2030, 2005
3. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. *Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo*. Diabetes Care, 23: 644-649, 2000.
4. Heise T, Weyer C, Serwas A, Heinrichs S, Osinga J, Roach P, Woodworth J, Gudat U, Heinemann L. *Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin*. Diabetes Care, 21: 800-803, 1998.
5. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, Henry RR. *Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects*. Diabetes Care, 22: 1501-1506, 1999.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'ing. E. Antoniutti di Muro per l'implementazione del sistema, il prof. P. E. di Prampero per i suoi suggerimenti, i colleghi B. Brunato, R. Candido, P. Da Col, R. Da Ros, G. Felace, M. Fonda, P. Li Volsi, E. Manca, L. Tonutti, C. Tortul, N. Trojan, M. Velussi e G. Zanette per la collaborazione all'individuazione dei volontari e tutti i pazienti che, con entusiasmo, hanno partecipato alla sperimentazione.

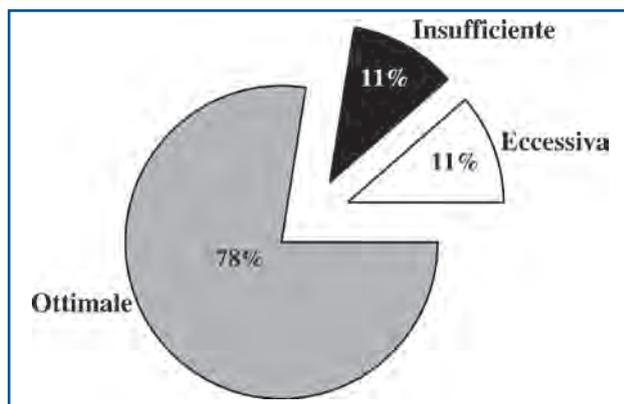


Figura 1. Percentuale di prove terminate con una glicemia ottimale (compresa tra 70 mg/dl e 180 mg/dl) o per le quali la stima dell'algoritmo ECRES è risultata insufficiente (con rischio di ipoglicemia immediata da sforzo) o, all'opposto, eccessiva.

Gestione integrata e assistenza tradizionale nel trattamento del diabete tipo 2

C. Taboga per il gruppo gestione integrata Alto Friuli*

diabge@ass3.sanita.fvg.it

***Diabetologia:** Bordin P, Catone B. Infermieri: Ceschia S, Urban MG

Medici di Medicina Generale: Amico S, Baschino R, Brovedani D, Candido A, Cedaro P, Chiuch P, Crivelli GA, Diplotti L, Goi M, Klavora MG, Isola P, Marano P, Martinelli O, Negroni D, Pezzetta D, Piccolo A, Pisanò M, Rossi GM, Rugolo M, Rummolino S, Silvestri D, Spezzotti R, Toffoli S, Toma M. Tomat G. Infermieri: Collini M, Martignoni S.

Ambulatorio Diabetologico, Ospedale San Michele, Gemona del Friuli

Parole chiave: diabete mellito, gestione integrata, assistenza tradizionale, indicatore di esito, ricovero ospedaliero

Key words: diabetes mellitus, shared care, usual care, clinical outcomes, hospitalization

Il Giornale di AMD, 2010;13:86-90



Riassunto

Scopo. È l'analisi retrospettiva su indicatori di processo e risultati clinici relativi a due coorti di diabetici di tipo 2 seguiti per 8 anni nel modo usuale oppure inseriti in un progetto di gestione integrata con la Medicina Generale

Casistica e metodi. Il progetto nasce nel 2000 come obiettivo incentivato per la Medicina Generale e prevede l'attivazione di un ambulatorio dedicato, un modello assistenziale concordato ed uno strumento informatico condiviso. Negli 8 anni sono stati arruolati 978 pazienti nell'assistenza diabetologica usuale e 932 nella gestione integrata; di questi si è ricavato il numero e le cause di decesso, i ricoveri ospedalieri correlati al diabete, l'andamento degli indicatori di rischio vascolare (BMI, Hb glicata, pressione arteriosa, assetto lipidico) e la frequenza con cui il monitoraggio delle complicanze sono stati registrati.

Risultati. Nella coorte in assistenza usuale sono più elevati

la durata del diabete, la Hb glicata iniziale, la mortalità totale ed il numero di ricoveri associati a diabete e complicanze; nei pazienti in gestione integrata è più elevata a percentuale annua di registrazione dei dati clinici e metabolici ed anche l'uso di farmaci protettivi sul cardiovascolare. Durante lo studio nelle due coorti il BMI e la Hb glicata (di più nella gestione integrata) aumentano, trigliceridi e colesterolo LDL si riducono; aumenta la pressione arteriosa, si riduce il colesterolo HDL nella assistenza usuale, si riduce la pressione arteriosa nella gestione integrata.

Conclusioni. Nella assistenza al diabete di tipo 2 medico generale e specialista svolgono una funzione complementare graduata rispetto alla complessità clinica del paziente. Punti chiave di questa integrazione sono incentivazione economica, supporto infermieristico e ambulatorio dedicato per il medico generale, adeguatezza di risorse umane, organizzative e strutturali per la struttura specialistica.

Summary

Aims. This is a retrospective comparison of process and clinical outcomes from 2 cohorts of type 2 diabetic patients treated in the usual-care at the diabetes clinic or in a shared-care project with general practitioners during a 8 year follow-up.

Patients & Methods. The project of shared-care started in 2000 and provided incentives to general practitioners taking care of their type 2 diabetics according to an established protocol and to national guidelines. Along the study, 978 and 932 patients have been recruited in the usual and the shared care respectively and data collected on total number and causes of death, number of diabetes-related hospitalizations, cardiovascular risk factors (BMI, HbA1c, blood pressure, lipid profile), and the frequency of clinical complications recording.

Results. The usual-care cohort has a longer duration of diabetes, higher HbA1c starting levels, higher cumulative mortality and rate of diabetes-related hospitalization; in the shared-care the accuracy of data collection and the use of cardiovascular protective drugs are better. In both groups BMI and HbA1c (HbA1c at a greater extent in the shared care) increase, triglyceride and HDL cholesterol levels decrease; blood pressure decreases in the shared-care, the opposite in the usual care where a reduction of HDL cholesterol is also observed.

Conclusions. Our data suggest that general practitioner and specialist have a complementary role in the assistance of type 2 diabetes and its increasing complexity with the evolution of the disease. Key points to ensure a proper clinical outcome to the different stages of the disease are incentives and nurse support for the general practitioner, a team approach-including human and structural resources adequate for a specialized care-at the diabetes clinic.

Introduzione

La assistenza diabetologica tradizionale affidata prevalentemente alle strutture specialistiche, a prescindere dal livello organizzativo e dalle risorse, si sta dimostrando sempre più difficoltosa rispetto alla crescente domanda, e non solo in termini quantitativi.

La necessità di adeguare la risposta alla complessità, alla cronicità ed alla crescente incidenza del diabete di tipo 2 è stata il motore per i tentativi di riorganizzazione in atto da molti anni, all'interno ed al di fuori delle strutture diabetologiche.

Paventando l'ipotesi che tali strutture potessero fare la fine dei dinosauri (1), si iniziò a (ri)definirne compiti e funzioni, e a pensare al "recupero" del Medico di Medicina Generale nel team assistenziale della gestione integrata. La gestione o assistenza integrata è diventata uno dei sinonimi del processo di rinnovamento e viene citata nei principali documenti prodotti dalla autorità sanitaria nazionale e regionale oltre che dalle società scientifiche, fino al Documento di indirizzo per la gestione integrata del diabete di tipo 2 nell'adulto del progetto IGEA (2), agli Standard italiani per la cura del diabete mellito (3), alle Linee guida (4,5), alle oltre 60 mila pagine reperibili in internet digitando "gestione integrata in diabetologia" nel motore di ricerca (6).

A fronte di questi notevoli stimoli scientifici ed organizzativi, in diverse Regioni e Aziende sanitarie si sono avviati progetti di gestione integrata del diabete di tipo 2 ma i risultati pubblicati sono ancora scarsi (7,8).

In questo lavoro vengono riportati i risultati di una analisi retrospettiva sugli indicatori di processo e di esito relativi a due coorti di pazienti con diabete di tipo 2, una inserita in un progetto di gestione integrata, l'altra composta da pazienti seguiti dall'ambulatorio diabetologico nel modo usuale. L'obiettivo non è di porre a confronto i risultati di due modalità assistenziali quanto di descrivere le caratteristiche dei pazienti inseriti nei 2 diversi contesti.

Materiali e Metodi

Pazienti in gestione integrata (GI). Il progetto di GI ha inizio nel 2000 a seguito di un accordo fra ASS n° 3 "Alto Friuli" e Medici di Medicina Generale, redatto ai sensi del DPR 484/1996, che prevede l'assistenza al diabetico non insulinodipendente fra gli obiettivi incentivati.

I dati riguardano il Distretto I dell'ASS n° 3, con una popolazione di 36 856 abitanti, in cui operano 29 MMG e che hanno come riferimento l'Ospedale di Gemona del Friuli.

L'accordo prevede per i MMG un programma di formazione, l'attivazione di un ambulatorio dedicato con il supporto infermieristico distrettuale, l'adozione del modello assistenziale previsto dall'accordo AMD-SIMG del 1995 (9), l'inserimento dei dati nella cartella informatizzata Eurotouch® già in uso presso la struttura diabetologica (SD). Di propria iniziativa diabetologi e MMG organizzano una riunione annuale di discussione sul progetto e di "manutenzione" delle conoscenze.

I pazienti già in cura presso la SD, esenti da complicanze evolute e/o da trattamento insulinico di tipo sostitutivo, vengono inseriti nel progetto mentre tutti i casi neo diagnosticati ricevono una prima visita diabetologica con l'obiettivo di avere per tutti una base dati minima iniziale e di fornire un piccolo kit educativo ed una impostazione terapeutica.

A partire dal 2004 la visita di follow-up annuale alla SD, inizialmente prevista per tutti, viene assicurata solo ai pazienti concordemente più problematici dal punto di vista clinico e/o metabolico ed ai quali viene comunque assicurata la consulenza specialistica su richiesta motivata del MMG.

Il progetto viene concluso con il 2008.

Pazienti in carico al SD. Sono tutti i casi di diabetici di tipo 2 più complessi, quelli i cui MMG non aderiscono al progetto oppure quelli provenienti da altre ASS nelle quali il progetto non è previsto, e che nello stesso periodo vengono seguiti dalla SD nella maniera tradizionale.

Per le due coorti di pazienti sono disponibili per l'analisi retrospettiva alcuni indicatori di processo (Indice di Massa Corporea-BMI, pressione arteriosa, Hb glicata, assetto lipidico), di cui è possibile seguire l'andamento temporale essendo estratti dalla cartella informatizzata con scansioni annuali, ed i dati cumulativi relativi all'intero periodo 2001-2008 di mortalità, di ricovero ospedaliero e relative cause forniti dalla Agenzia Regionale della Sanità, regione Friuli-Venezia Giulia.

Non analizzabili le informazioni relative allo stadio delle complicanze non essendone stati preliminarmente concordati i criteri di classificazione, idem per la albuminuria; è comunque possibile disporre della frequenza, sempre su base annua, con cui i dati sono aggiornati in cartella.

I dati relativi a ricovero ospedaliero (per patologia correlabile al diabete) e mortalità si riferiscono al totale dei pazienti arruolati nel periodo 2001-2008, quelli di outcome intermedio solo ai pazienti ancora attivi al dicembre 2008.

Tutti i dati sono stati estratti dalla cartella informatizzata con un programma di export fornito dalla ditta METEDA che consente di estrarre, nell'intervallo di tempo e per la classe di pazienti in esame, le informazioni relative ai dati di laboratorio, alla scheda clinica ed alla terapia; per i dati numerici viene fornito il numero di determinazioni, media, deviazione standard (DS), distribuzione per classi di valori.

L'analisi statistica prevede l'utilizzo del t-test per dati non appaiati, il χ^2 per il confronto fra proporzioni, l'analisi della varianza per il confronto fra medie e DS.

Risultati

Hanno aderito al progetto 25/29 MMG cui afferisce una popolazione di circa 25 mila assistiti. A fine 2008 risultavano inseriti 978 diabetici tipo 2 nella assistenza tradizionale della SD e 932 nella GI; di questi erano attivi 700 nella SD ed 862 nella GI. L'età M/F dei pazienti attivi era rispettivamente $66 \pm 10 / 70 \pm 11$ e $66 \pm 9 / 72 \pm 10$ ($p=ns$); la durata del diabete 14 ± 11 e 11 ± 7 anni ($p < 0,001$). L'inserimento dei pazienti nelle 2 coorti è stato progressivo e per tale motivo

ne vengono riportate le caratteristiche della fine e non di inizio dello studio.

Il numero di visite presso la SD si è ridotto da circa 1100/anno dell'inizio progetto alle 724 del 2008 nonostante un netto (totale meno decessi) di circa 1.000 nuovi pazienti registrati nel periodo; le visite in ambulatorio dedicato del MMG si sono progressivamente stabilizzate su 1700/anno circa. Ciò corrisponde a 2,4 e 1,6 visite/anno rispettivamente per GI e SD.

Il numero di decessi è stato di 227 nella SD e di 81 nella GI con una percentuale annua sulla media degli arruolati del 4,3 e 1,3% ($p < 0,001$) e con una età al decesso M/F di $75 \pm 9 / 78 \pm 10$ e $72 \pm 9 / 78 \pm 7$ rispettivamente ($p = ns$). Le cause di morte (codice ICD-IX) sono riassunte nella **figura 1** e non vi sono differenze significative fra GI e SD.

La frequenza media/anno di ricovero ospedaliero è maggiore nei pazienti della SD rispetto alla GI (33,9 vs 14,6%; $p < 0,001$), mentre la durata media di degenza è sovrapponibile (12,0 vs 11,8 giorni; $p = ns$). I DRG associati al diabete ed alle complicanze (10) rappresentano il 39,2% nel SD ed il 33,0% nella GI ($p < 0,01$); calcolate sul numero di ricoveri le differenze maggiori riguardano diabete, scompenso cardiaco e rivascolarizzazioni (più numerose nella GI); rispetto al numero di pazienti arruolati al diabete ed allo scompenso cardiaco si associano il piede diabetico e le complicanze microangiopatiche (**figura 2**).

I dati estratti dalla cartella mostrano un livello medio di

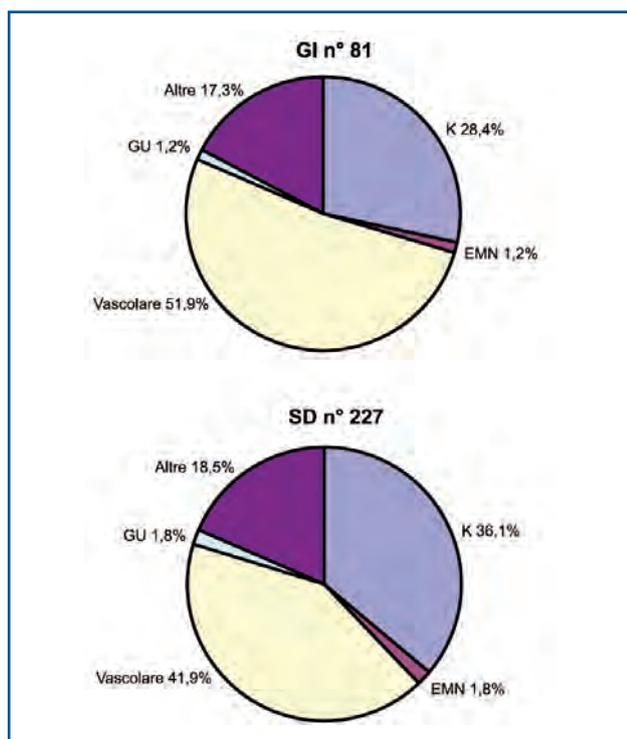


Figura 1.

Cause di morte raggruppate sulla base della diagnosi ICD-IX iniziale. K = neoplasie; Vascolare = malattie cardiovascolari; GU = malattie genito-urinarie; EMN =malattie endocrino-metaboliche-nutrizionali. Non differenze significative.

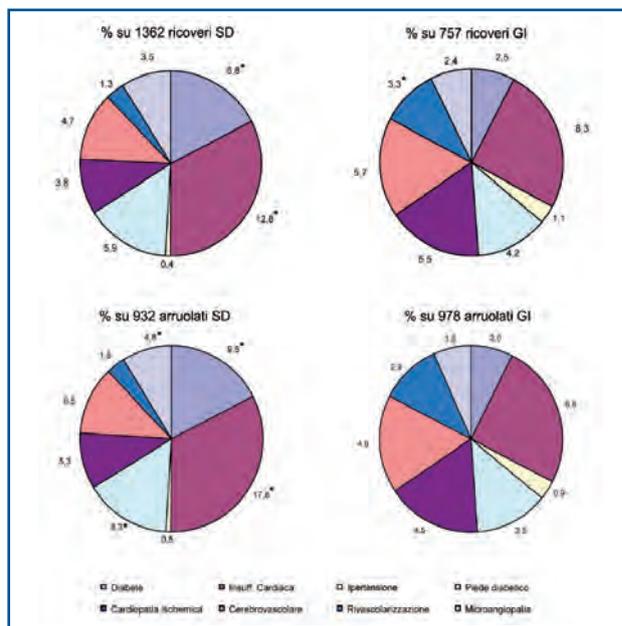


Figura 2.

Distribuzione percentuale dei DRG legati a diabete ed alle complicanze rispetto al totale dei ricoveri e dei pazienti arruolati. * $p < 0,01$.

aggiornamento annuo della scheda clinica del 63% (max 80% per cuore e piede, min 47% per i vasi sovraortici) nella GI, del 47% (max 67% per il cuore, minimo 27% per i nervi periferici) nel SD (**Figura 3**). Migliore è la performance per i dati antropometrici e di laboratorio: oltre il 90% per BMI, Hb glicata e pressione arteriosa, il 50% per colesterolo LDL ed albuminuria nella GI, circa il 50 ed il 25% rispettivamente nel SD; rispetto a questi indicatori risulta in media un numero/anno/paziente di 2,0 dati nella GI e di 1,4 nella SD, a significare che questi dati vengono raccolti ad ogni visita.

I valori di inizio e fine studio degli indicatori intermedi sono riassunti nella **Tabella I**, mentre

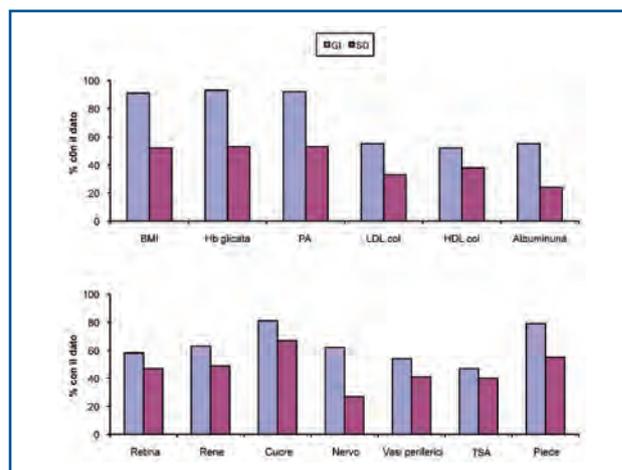


Figura 3.

Aggiornamento percentuale medio annuo dei dati clinici di laboratorio nella cartella informatizzata.

la **figura 4** ne mostra l'andamento temporale. Sono significativi: l'incremento del BMI nella SD; i livelli di Hb glicata, più elevati nella SD ma con minore e non significativo deterioramento; la riduzione della PAS e PAD nella GI mentre vi è un aumento nella SD; un trend di riduzione di colesterolo totale, LDL e trigliceridi e di stabilità del colesterolo HDL.

La **figura 5** mostra la percentuale annua di soggetti a target nel corso dello studio.

La percentuale di utilizzo di farmaci ipolipemizzanti ATC C10 ed agenti sul sistema Sistema Renina-Angiotensina (SRA) ATC C09, è progressivamente aumentata nei due gruppi con prevalenza nella GI rispetto alla SD (ATC C10: 34 vs 26%; ATC C09: 52 vs 37%)

Conclusioni

Più che di un confronto netto sui risultati di due approcci diversi al diabete di tipo 2, si tratta della descrizione di due popolazioni, non numerose ma seguite per un lungo periodo, una prevalentemente in carico alla struttura diabetologica, l'altra prevalentemente a carico del medico di Medicina Generale.

Nonostante il possibile bias legato alla quota di pazienti rimasti a "totale carico" della SD perché non inseribili nella GI, nella SD i pazienti differiscono per una maggior durata del diabete, un peggior compenso metabolico già di partenza, una più elevata morbilità, espressa anche dal più elevato numero di ricoveri, ed una maggiore mortalità. Questi esiti sfavorevoli infatti non sembrano imputabili ad una diversa qualità delle assistenze: nonostante alcune significatività statistiche, il profilo degli indicatori di esito intermedio nei due gruppi è di poco diverso, ad indicare piuttosto che nei due settings si assistono popolazioni diverse e non popolazioni simili curate diversamente.

Tabella 1. Livelli di inizio e fine progetto di alcuni indicatori di esito intermedio.
p<0,01 *vs GI, ° vs Inizio; p<0,05 § vs GI, # vs Inizio.

Indicatore	Inizio	Fine
BMI		
GI	29,7±4,3	30,0±4,9
SD	30,0±4,7	30,6±5,3§
Hb glicata%		
GI	6,6±1,4	7,1±1,4°
SD	7,3±1,7*	7,5±1,6*
PAS mmHg		
GI	150±19	146±16#
SD	147±21	151±20*#
PAD mmHG		
GI	85±8	82±8°
SD	82±8	83±8§
Col LDL mg/dl		
GI	128±37	113±33
SD	138±36	113±35*
Col HDL mg/dl		
GI	53±19	53±13
SD	54±16	51±13*
TG mg/dl		
GI	177±107	140±105
SD	178±95	143±109

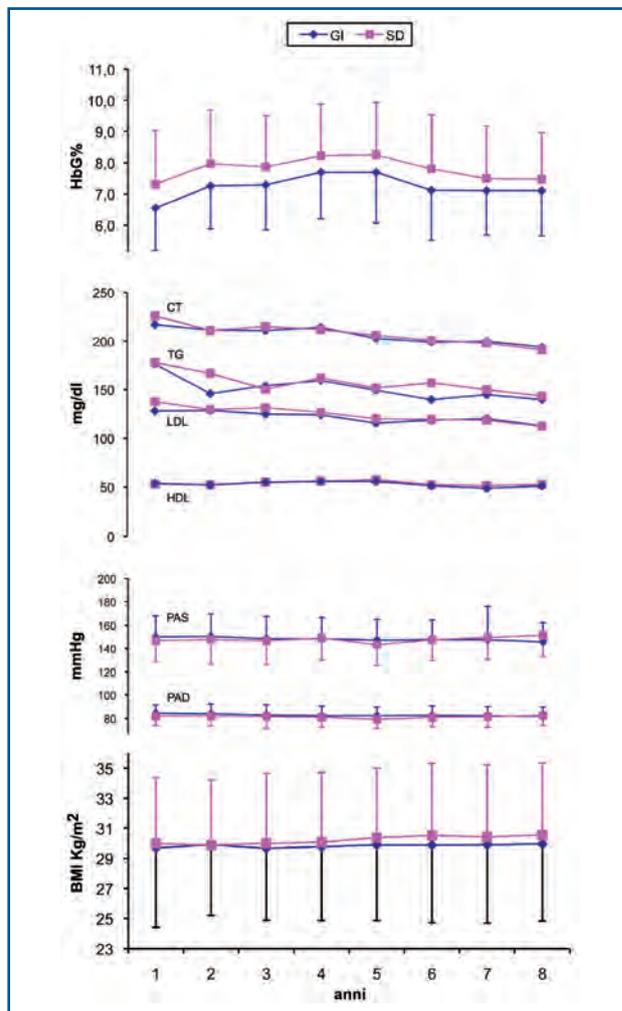


Figura 4. Andamento degli indicatori di esito intermedio nel corso dello studio. Significatività statistica nel testo.

La possibilità che nella GI fosse più rilevante il numero di pazienti con diagnosi recente e che la SD seguisse i casi di più lunga durata e maggiore complessità, rientrava nelle regole del gioco. Retrospectivamente non siamo in grado di stratificare i pazienti per grado di complessità ed eseguire un confronto fra gruppi omogenei; mancando questo confronto ed avvalendosi solamente dei dati sovraesposti si può affermare che le due modalità assistenziali sono complementari piuttosto che alternative e che anche la significatività statistica ha più lo scopo di sottolineare le differenze che di correlarle necessariamente al tipo di assistenza.

Con queste premesse, gli indicatori di esito intermedio (BMI, PA, assetto metabolico, trattamento ipolipemizzante e sul SRA), mostrano una performance migliore della GI, ma si tratta di pazienti con patologia meno evoluta ed assistiti più assiduamente attraverso un programma incentivato. Sia la GI (11) che gli incentivi (12) sono elementi di miglioramento di performance.

Per quanto confrontabile con i risultati del monitoraggio post-trial nello studio di riferimento per il diabete di tipo 2,

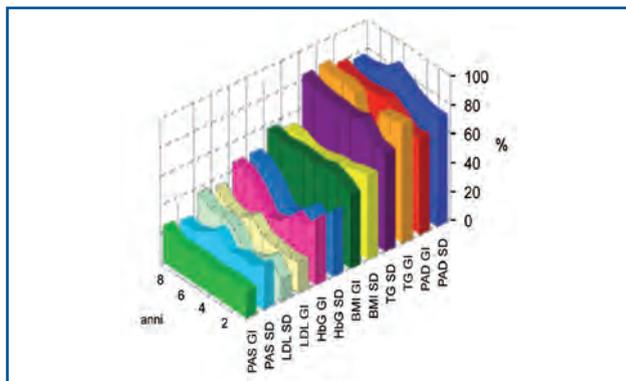


Figura 5.

Percentuale di soggetti a target (PAS-piressione sistolica \leq 135, PAD-piressione diastolica \leq 85 mmHg; BMI \leq 30 Kg/m²; colesterolo LDL \leq 100, TG-trigliceridi \leq 200 mg/dl; HbG-emoglobina glicata \leq 7,0%) nel corso dello studio.

lo UKPDS, si nota una concordanza sul trend di discesa della Hb glicata negli anni recenti con valori inferiori di circa un 1% nella nostra casistica, sulla stabilit  del peso corporeo, su entit  ed andamento della piressione arteriosa (13, 14).

Rispetto agli indicatori nazionali di monitoraggio e di trattamento del rischio (ipolipemizzante e farmaci attivi sul SRA), la GI mostra migliori risultati sugli indicatori di processo, in particolare sull'esame del piede mentre per gli indicatori di esito intermedio   migliore la percentuale di pazienti a target di Hb glicata (15). Ci  anche nel confronto con la macroarea geografica di appartenenza (16). I risultati della SD sono inferiori per tutti gli indicatori meno che per l'esame del piede.

Sulla qualit  di questi risultati pesano alcune criticit : l'inerzia terapeutica e l'attenzione ai costi dei farmaci nella GI; la limitata accessibilit  alla SD (aperta ad ore, per tre giorni la settimana ed in prevalenza per visite programmate) che rappresenta un limite sia rispetto agli obiettivi clinico-metabolici a lungo termine che alla possibilit  di prevenzione dei ricoveri ospedalieri *per diabete*, che   circa 5 volte superiore nella SD. Ci  nonostante la riconversione del tipo di prestazioni - minima la parte relativa ai controlli di routine, massima quella di assistenza diretta dei casi pi  complessi, di impostazione dei casi nuovi e di reimpostazione di quelli scompensati oltre ad una accurata registrazione dati nella cartella condivisa, in linea con i compiti previsti per la SD dal progetto - e che comunque rende difficile il confronto con le strutture operanti in maniera pi  tradizionale.

In sintesi la GI pu  proporsi come modello assistenziale per la maggioranza dei diabetici di tipo 2 perch  consente un migliore equilibrio generalista-specialista in termini di efficienza ed appropriatezza. Non vi   competizione ma complementarit  ed i rischi non sono quelli legati ad un presunto declassamento per la parte che coinvolge la Medicina Generale ma piuttosto quelli legati ad una crescente carenza delle risorse necessarie alle strutture specialistiche per adeguarsi ai nuovi bisogni assistenziali.

Se il dinosauro rappresentato della vecchia struttura

diabetologica   destinato ad estinguersi, vanno messe in campo le risorse culturali, organizzative e strutturali perch  il Jurassic Park del nuovo modello assistenziale abbia un destino migliore di quello realizzato sull'isola di Nublar.

Ringraziamento

Alla dr.ssa Silvia Tillati della Agenzia Regionale della Sanit  per i dati relativi a ricoveri ospedalieri e mortalit .

BIBLIOGRAFIA

1. Ling P, Lovesay JM, Mayon-White WA, Thomson J, Knight AH. The Diabetic Clinic Dinosaur is Dying: Will Diabetic Day Units Evolve? *Diabetic Medicine* 2:163-165, 1985
2. Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete tipo 2 dell'adulto. Documento di indirizzo. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 2008
3. AMD-SID-Diabete Italia. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica. Torino 2007
4. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SID-SIMG. <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2001-assistenza-paziente-diabetico.pdf>
5. AMD, SID, SIMG, FIMMG, SNAMI, SNAMID. L'assistenza integrata alla persona con diabete mellito tipo 2. http://www.progettodiabete.org/news/2008/n2008_047.html
6. <http://www.google.it>
7. Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti M, Bevini M, Daya G et al. Audit of a shared-care program for persons with diabetes: baseline and 3 annual follow-ups. *Acta Diabetol* 41, 9-13,2004
8. Ciardullo AV, Guerzoni A, Daghio MM, Borsari S, Bevini M, et al. La gestione integrata del diabete comporta minori ospedalizzazioni eccedenti rispetto alla assistenza tradizionale dei diabetici residenti nella provincia di Modena. *G It Diabetol Metab* 27, 69-74, 2007
9. Accordo AMD-SIMG per l'assistenza al paziente diabetico. *SIMG* 9,16-18, 1995
10. Giorda CB, Manicardi V. Ricoveri ospedalieri nel diabete. *Il Diabete* 16,388-401, 2004
11. Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti M, Bevini M, Daya G et al. Changes in long-term glycemic control and performance indicators in a cohort of type 2 diabetic patients cared by general practitioners: findings from the "Modena diabetes project". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 13, 372-376, 2003
12. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of Primary Care in England. *N Engl J Med* 361, 368-378, 2009
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews RD. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1565-76, 2008.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-89, 2008
15. Associazione Medici Diabetologi. *Annali* 2008
16. Associazione Medici Diabetologi. *Annali* 2009

La qualità di vita dei soggetti con DM 1 e DM2: ruolo dell'educazione terapeutica

L. Strazzerà, V. Provenzano, A. Cutrona,
M. Sciacca, L. Spano
vincenzoprovenzano@virgilio.it

Ospedale Civico di Partinico, U.O. Diabetologia
e Malattie del Metabolismo. ASL 6-PA

Parole chiave: qualità di vita, educazione
Key words: quality of live, education

Il Giornale di AMD, 2010;13:91-92



Riassunto

Lo scopo del lavoro è stato quello di descrivere la condizione psico-sociale e il ruolo positivo che l'educazione terapeutica e l'empowerment possono svolgere in una popolazione di diabetici tipo 1 e 2 alla presa in carico presso il Dipartimento di Malattie metaboliche dell'ospedale di Partinico. Cinquanta diabetici consecutivi sono stati studiati tra febbraio e novembre 2009. Tutti sono stati presi in carico da un'equipe multidisciplinare che comprendeva oltre ai diabetologi, una psicologa, infermieri e dietista esperti in educazione terapeutica. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione psicologica strutturata ed hanno compilato questionari validati GISED su conoscenze, bisogni e aspettative sulla malattia e su vari aspetti come piede, alimentazione, complicanze e prevenzione, trattamento della malattia, rischio cardiovascolare, auto-controllo. Dall'esame dei dati emerge la grande difficoltà di accettazione della malattia, la diffusione di condizioni come ansia, depressione, instabilità emotiva, bisogno di aiuto. L'educazione terapeutica e il ricorso ad un team multidisciplinare sono viste dalla maggior parte dei pazienti come una risorsa a cui attingere per migliorare la qualità di vita percepita e raggiungere una maggiore fiducia in se stessi.

Summary

The Dpt of Diabetes and Metabolic Disorders in the Hospital of Partinico (ASL 6- PA) follows up a method in the diabetologic clinical practice based on the sharing management through a multidisciplinary team dealing with constant therapeutic education, complementing with the clinical treatment of diabetes mellitus. Such a method has been validated by numerous scientific studies. The team consist of diabetologist, a dietician, a psychologist, a sport doctor, nurses and voluntary staff of Diabetes Association.

We studied DM1 and DM2 patients in a period between December and February 2009 a cohort of 20 M, 30 F, age range from 14-65 yrs, duration of known diabetes 2 - 15 yrs. To all the patient were administered questionnaires (Q) from GISED on wishes, attitudes, needs and education and undergo a structured psychological evaluation. From the analysis

of Q we derived that 80% of patients during the visits produce the glycaemic diary, only 86% show the last blood tests, 98% have their own glucometer, 34% check glycaemia 1-2 times a day; 22% for 2-3 times, the remaining 3-4 times/day; 20% take oral antidiabetics, 80% multiple daily injections of insulin (MDI); 56% have insulin in the abdomen, 25% in the arms, the remaining in the legs and buttocks. We consider that continuous and constant therapeutic education helps the patients to accept diabetes. The task of multidisciplinary team is helpful for diabetic patients to overcome their psychological uneasiness. We are strongly convinced that therapeutic education is the ultimate prerequisite for self control.

We want to make the diabetic patient "an actor and not a victim of his own life condition"

Premessa. L'U.O. di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale Civico di Partinico (ASL 6-PA) utilizza il metodo assistenziale basato sulla gestione integrata e condivisa, il lavoro in team multidisciplinare in cui oltre ai diabetologi sono presenti una psicologa, infermieri professionali e dietista esperti in educazione terapeutica e le Associazioni dei Diabetici. L'educazione terapeutica strutturata viene attuata in modo sistematico tanto per i pazienti in degenza ordinaria che per quelli afferenti al DH o all'ambulatorio. Tutti i pazienti vengono sottoposti ad una valutazione psicologica per comprenderne il profilo psicologico, i bisogni e le aspettative.

Scopo del lavoro è stato quello di valutare gli effetti di un approccio educativo strutturato come elemento integrante della terapia, dopo aver inquadrato il profilo psicologico individuale ed aver indagato la qualità di vita percepita mediante questionari (Q). A tale scopo sono stati impiegati i questionari validati GISED, l'analisi psicologica secondo protocollo interno e validato, i QoL GISED.

Casistica. Sono stati valutati 50 pazienti consecutivi tra dicembre 2008 e febbraio 2009. I soggetti erano 20 M e 30 F di cui range di età tra 14 e 65 anni (media 57 ± 16), di durata tra 2 e 15 anni (media 7 ± 5). Tutti hanno autocompilato i QdV e i Q del GISED. I dati sono forniti come percentuali rispetto all'intera casistica. Trattandosi di un'indagine conoscitiva di tipo descrittivo non sono stati effettuati confronti statistici. Le valutazioni dello stato psico-sociale sono state condotte all'arruolamento e descrivono la situazione iniziale dei pazienti. Le valutazioni sugli aspetti connessi ai temi educativi sono state condotte dopo il ciclo di incontri sull'ETS

Descrizione del campione: 1. *Attività lavorativa:* donne = 33% casalinga; 67% attività nel terziario o impiegate; maschi = 65% impiegati; 15% studenti; 20% operai e pensionati. 2. *Attività fisica:* 34% svolge esercizio fisico regolare e costante. 3. *Autocontrollo:* i pazienti che alle visite portano il dia-

rio glicemico sono il 80% del totale; di questi, l'86% esibisce ulteriori esami ematochimici; 98% possiede un glucometro personale e riferisce di essere in grado di autogestirsi; solo il 34% esegue l'autocontrollo 1-2 volte al giorno; il 22% da 2-3 volte; la restante percentuale esegue i controlli da 3-4 volte al dì; il 96% esegue l'autocontrollo in modo autonomo. 4. *Terapia*: ipoglicemizzanti orali nel 20% dei casi, insulinica multi-iniettiva nell'80%, tutti con penna ed in modo autonomo. Il 58% del campione segue una dieta prescritta dal servizio mentre la restante 42% viene seguito dal medico curante e/o dietista di fiducia. 5. *Sedi di iniezione insulinica*; 56% addome, 25% braccia; 19% gambe/cosce glutei

Risultati. *Situazione psicologica*: il 60% dei soggetti esaminati riferisce ansia e talora depressione e scoraggiamento per il futuro e la propria condizione di vita. Includendo tra questi sintomi anche irrequietezza immotivata si raggiunge il 64% dei casi. Soltanto il 10% assume psicofarmaci per i disturbi del sonno e per la cura della sindrome ansioso-depressiva. Il 16% riferisce difficoltà e/o cambiamenti importanti nell'organizzazione della vita familiare dopo la comparsa del diabete; nel 76% dei casi le relazioni familiari sono rimaste invariate, il 18% riporta miglioramenti nelle relazioni familiari. Il 92% dei soggetti si è sentito aiutato e compreso dai familiari e soltanto il 10% isolato e trascurato dalla famiglia.

Dopo la comparsa del diabete, il 98% dei soggetti ha sempre mantenuto il lavoro e solo il 4% riporta difficoltà di inserimento lavorativo, rimanendo per la quasi totalità del campione, invariate le capacità lavorative e la situazione economica. L'8% dei soggetti ha lamentato un peggioramento dei rapporti sociali, il 10% un miglioramento e l'82% non riferisce variazioni.

Rapporti con la malattia e con il curante: il 28% dichiara che il diabete li fa sentire diversi dagli altri. Alla notizia di dover iniziare la terapia insulinica il 34% prova ansia e paura, il 16% indifferenza, il 18% senso di fatalità e rassegnazione, il 10% dolore e depressione e il restante 22% angoscia e disperazione. All'inizio della terapia il 92% dei soggetti si è sentito adeguatamente informato e preparato da parte del curante. L'86% si è sentito considerato e compreso ed il 94% accetta meglio il diabete e la dipendenza dall'insulina. Per il 68% dei soggetti si sono adattati alle prescrizioni terapeutiche e ai farmaci, giudicando l'assistenza medica e infermieristica per la quasi totalità del campione (il 94%) buona ed adeguata. Il 72% richiede più disponibilità all'ascolto da parte dei curanti, ed il 28% richiede comprensione. L'84% dichiara di ricevere un'adeguata assistenza psicologica, ritenendo che il diabete abbia conseguenze psicologiche importanti. Il 92% dei soggetti dichiara che la presenza dello psicologo clinico sia importante per un miglior adattamento alla condizione di vita, ritenendo che l'aiuto psicologico va fornito al momento dell'esordio (50%), nei primi sei mesi di adattamento alla patologia (8%) o solo nei momenti di crisi (14%), sempre (il 28%). Il 90% giudica, attualmente, la propria Qualità di Vita accettabile.

Considerazioni conclusive: l'accettazione attiva del diabete, intesa come il raggiungimento di un nuovo equilibrio e la convivenza serena con il diabete, è certamente agevolata dall'*educazione sanitaria e terapeutica continua e costante*. La possibilità di accedere ad un reparto dotato di un team con competenze multidisciplinari, inclusa una psicologa, e di seguire corsi di educazione terapeutica strutturata fin dal momento della presa in carico sono elementi motivati e facilitanti che favoriscono l'elaborazione positiva della malattia e contribuiscono a migliorare la QdV percepita. La sofferenza e il disagio psicologico trovano spazio per esprimersi, sono accolti ed ela-

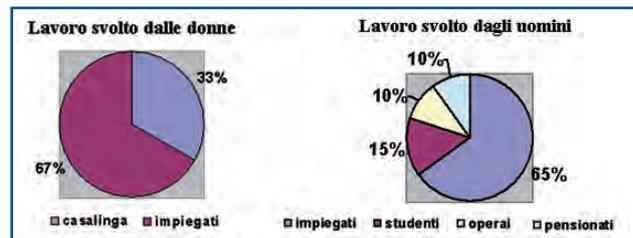


Figura 1.

Attività lavorativa del campione studiato: uomini.

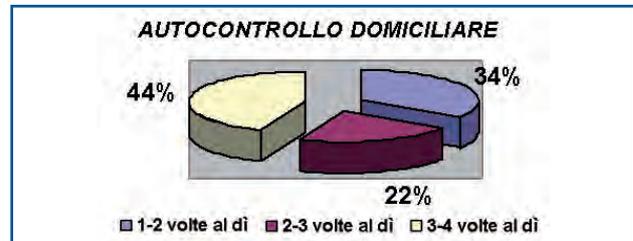


Figura 2.

Percentuale dei soggetti con DM1 e DM2 che quotidianamente praticano autocontrollo domiciliare.



Figura 3.

Sedi di iniezione dei soggetti con DM1 e DM2 che praticano terapia insulinica.

borati all'interno di un team "esperto" e perdono gran parte del loro potenziale che contribuisce non poco a peggiorare la qualità di vita delle persone con diabete. Siamo fermamente convinti che l'educazione terapeutica rappresenta il presupposto fondamentale per l'autogestione, ma soprattutto per rendere il diabetico "attore e non vittima della propria condizione di vita".

BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID Standard Italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica. Torino 2010. www.aem-medi.it
2. DCCT/EDIC Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 139:804-812, 2001
3. Nathan DM et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from The American Diabetes Association and The European Association for the Study of Diabetes. , Vol.29: 1963-1972. 2006

L'impiego del microinfusore nel DM 1 in diverse fasce di età

V. Provenzano, M. Fleres, A. Scorsone, V. Aiello,
I. Madonna, A. Cutrona, L. Strazzer
vincenzoprovenzano@virgilio.it

UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico
Partinico. ASL 6 Palermo

Parole chiave: CSII, Diabete Tipo 1,
controllo glicemico

Key words: CSII, Typ1 1 diabetes,
glucose control

Il Giornale di AMD, 2010;13:93-95



Riassunto

L'infusione insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII) è il gold standard del trattamento nel diabete tipo 1 (DM 1). La selezione e la formazione del paziente con un programma di educazione terapeutica strutturata (ETS) sono elementi essenziali per il successo, se svolto da un team di cura specializzato e dedicato. Scopo del lavoro è stato di valutare l'impatto dell'età all'esordio e di impianto di CSII sul controllo glicemico in una coorte di 218 soggetti tipo 1 in diverse fasce di età (gruppo A < 5, B 5-12, C 12-18 D 18 anni) e all'esordio (età media 11.22 ± 5.8 , range 3-23) osservati in un arco di 5 anni (2003-2008).

L'età media era di 25 ± 14.9 a, la durata media di diabete 11 ± 10 a, l'età di esordio 13.6 ± 10.1 a, l'età di impianto 22.5 ± 14.8 a. Abbiamo studiato HbA1c (media annuale), età di esordio e al momento dell'impianto, durata del DM1 e il BMI. L'analisi statistica non ha evidenziato un ruolo significativo dell'età di esordio, di impianto e della durata del DM. La riduzione di HbA1c rispetto all'inizio dello studio è risultata significativa nel campione generale a 5 anni (8.81 ± 1.58 vs 7.9 ± 1.21 $p < 0.0001$), ma non quella del BMI (21.1 ± 4.14 vs 21.5 ± 4.02 ; p NS). La riduzione di HbA1c è risultata significativa in tutte le fasce di età eccezion fatta per il gruppo A (<5 anni), mentre il BMI è risultato significativamente maggiore nei gruppi di età > 12 anni. Nel gruppo

all'esordio sia HbA1c che BMI sono risultati significativamente variati rispetto al valore basale. Tempo di impianto, età alla diagnosi e durata del diabete non sono variabili da cui è prevedibile il compenso glicemico nell'individuo in terapia con CSII. La riduzione di HbA1c e il suo mantenimento nel tempo è verosimilmente in larga misura legato all'esperienza di un team multidisciplinare.

Summary

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) can be considered as the gold standard of Type 1 diabetes therapy (T1 DM). Selection and training of patients to CSII use are important in order to reach the optimal glucose control, but quality of life is another goal equally important and a selection criteria to CSII implantation according to new guidelines. We have studied for 5 yrs 218 T1 DM subjects of different age (A < 5, B 5-12, C 12-18, D 18 yrs-mean age 25 ± 14.9) and at the onset (11.22 ± 5.8 , range 3-23) to evaluate the influence of the age at the onset, at the implantation of CSII (22.5 ± 14.8) and duration of diabetes (11 ± 10) on glucose control (HbA1C) and BMI.

Statistical analysis (stepwise regression) has not revealed a significant role of age at the onset and implantation, and duration of diabetes on glucose control. HbA1c variation during the follow-up period was significant at 5 yrs (8.81 ± 1.58 vs 7.9 ± 1.21 $p < 0.0001$) in all age groups with the exception of group A but not that of BMI (21.1 ± 4.14 vs 21.5 ± 4.02 p NS). Our data show that variables related to time of CSII implantation, age at onset and duration of T1 DM are not predictive of a better glucose control. HbA1c reduction is linked to and may be obtained only through intensive care of a dedicated multidisciplinary team (dietician, diabetes specialist, psychologist, nurses) that continuously work together.

Introduzione. L'infusione insulinica sottocutanea continua con microinfusore (CSII) può essere considerata il golden standard della terapia nel diabete mellito tipo 1 (DM 1). La selezione e la formazione del paziente sono un punto essenziale per il successo del trattamento, raggiungibile con programmi di educazione terapeutica strutturata (ETS) continua, da parte di un team di cura specializzato e dedicato. Nella pratica clinica il diabetologo identifica il paziente come eleggibile all'uso del microinfusore quando, dopo un percorso di educazione e motivazione e dopo aver sperimentato terapia multiniettiva (MDI) intensiva, quando questa non è in grado di raggiungere un buon controllo metabolico. L'impiego di CSII trova indicazione anche in presenza di altre condizioni come ad esempio fenomeno

alba, insensibilità all'ipoglicemia, gravidanza, in condizione di *gastroparesi diabetorum*, in presenza di *Sunset-Dusk phenomenon*. La letteratura sottolinea però la necessità di considerare criticamente non solo il compenso glicemico ma anche il costo sociale, psicologico e in generale la qualità di vita del soggetto diabetico (1). Nei soggetti con DM 1 di età ≥ 12 anni l'impiego di CSII va considerato in presenza di un compenso glicemico non adeguato, nonostante la terapia multiniettiva o raggiunto al prezzo di numerosi e invalidanti episodi di ipoglicemia anche severa. Nei ragazzi al di sotto dei 12 anni quando MDI non è efficace, l'uso di CSII è ancora oggetto di dibattito (2, 3-11). La letteratura ben evidenzia come negli adulti con DM1 l'impiego di CSII, rispetto a MDI consente una riduzione significativa di HbA1c, con un tasso globale di ipoglicemia similare per i due trattamenti e un fabbisogno insulinico giornaliero minore a favore di CSII (1, 12-16). Negli adolescenti con DM 1 l'emoglobina glicata e il fabbisogno insulinico sono significativamente più bassi nel gruppo con microinfusore mentre non è esattamente valutabile il peso dell'ipoglicemia (1-4, 6,7, 9-13). Nello studio PedPump (1) i bambini in età prescolare in terapia con CSII mostravano valori di HbA1c significativamente minori rispetto al gruppo preadolescenziale e adolescenziale. L'HbA1c era inoltre negativamente e significativamente correlata con il numero di boli giornalieri ma non lo era con la dose totale di insulina. Nei bambini in cui la basale era $< 50\%$ della dose insulinica totale la riduzione di HbA1c era maggiore. Nei soggetti con DM 2 la terapia con microinfusore non mostra alcun vantaggio rispetto alla MDI. Quindi l'età cronologica, ma soprattutto la precocità di impianto sembrano fattori rilevanti per il raggiungimento sia di un buon compenso glicemico, valutato con HbA1c, ma anche della funzione β -cellulare residua (C-peptide plasmatico stimolato), come già evidenziato anche dal nostro gruppo in precedenti lavori.

Scopo dello studio è stato di valutare l'effetto della precocità di inizio del trattamento e dell'età cronologica di impianto del CSII in una ampia coorte di diabetici tipo 1 sul compenso glicemico.

Tabella 1. Valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) ed indice di massa corporea (BMI o body mass index) prima e dopo il follow-up nei diversi gruppi.

GRUPPO	HBA1C		BMI	
	Basale	Finale	Basale	Finale
A	8.49 \pm 1.08	7.71 \pm 1.08	16.4 \pm 1.41	16.6 \pm 1.64
B	8.52 \pm 1.49	7.52 \pm 0.98	16.9 \pm 3.3	17.2 \pm 2.6
C	9.58 \pm 1.93	8.15 \pm 1.14	19.4 \pm 2.5	20.5 \pm 2.7
D	8.68 \pm 1.47	7.97 \pm 1.29	16.9 \pm 3.3	17.1 \pm 2.6
ESORDIO	8.91 \pm 1.82	7.07 \pm 0.96	17.2 \pm 3.54	18.6 \pm 3.04

Casistica e Metodi: abbiamo studiato 218 soggetti con CSII arruolati in un arco di 5 anni, di diverse fasce di età (gruppo A < 5 , B 5-12, C 12-18 D > 18 anni) e all'esordio (età media 11.22 ± 5.8 , range 3-23) allo scopo di valutare l'impatto dell'età all'esordio del DM 1 e al momento dell'impianto, insieme alla durata del DM1, sul controllo glicemico. Sui 218 soggetti esaminati, 18 presentavano patologie associate: in 8 casi celiachia e in 10 tiroidite cronica autoimmune. L'età media era di $25 \pm 14.9a$, la durata media di diabete $11 \pm 10a$, l'età di esordio $13.6 \pm 10.1a$, l'età di impianto $22.5 \pm 14.8a$. Tutti i soggetti sono stati seguiti dal nostro Team multidisciplinare dedicato in un periodo che va dal 2003 al 2008.

I parametri studiati sono stati l'HbA1c (HPLC, %; media annuale), l'età di esordio e al momento dell'impianto, la durata del DM1 e il BMI (kg/m²). L'analisi statistica è stata condotta mediante regressione lineare multipla (stepwise regression).

Risultati: l'analisi statistica non ha evidenziato un ruolo significativo dell'età di esordio, di impianto e della durata del DM. La riduzione della HbA1c rispetto all'inizio dello studio è risultata significativa nel campione generale a 5 anni ($8,81 \pm 1.58$ vs 7.9 ± 1.21 ; $p < 0.0001$) ma non quella del BMI (21.1 ± 4.14 vs 21.5 ± 4.02 ; p NS). In tabella 1 sono riassunte le variabili studiate prime e dopo il periodo di follow-up. La riduzione di HbA1c è risultata significativa in tutte le fasce di età, eccezion fatta per il gruppo A (> 5 anni) come evidenziato in Fig 1, mentre il BMI è risultato significativamente maggiore nei gruppi di età > 12 anni (Fig 2). Nel gruppo all'esordio sia l'HbA1c che il BMI sono risultati significativamente variati rispetto al valore basale (Fig. 3).

Conclusioni. I nostri dati evidenziano come le variabili come tempo di impianto, età alla diagnosi del DM1 e durata nota del diabete non siano sufficienti per prevedere il raggiungimento del compenso glicemico nell'individuo in terapia con microinfusore. La riduzione della HbA1c e il mantenimento della stessa in tutte le fasce di età dei soggetti con DM 1 da noi studiati non è legato a parametri quantificabili, ma verosimilmente è legato anche all'esperienza di un team multidisciplinare (dieti-

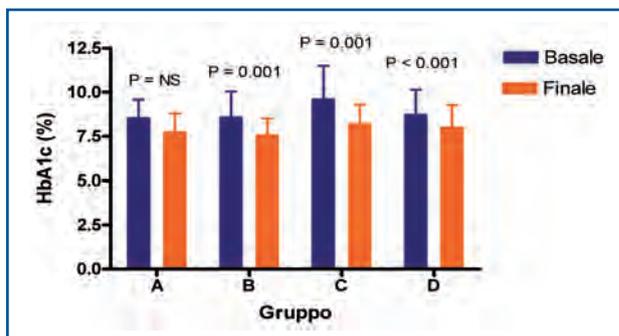


Figura 1. Stratificazione dei valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) prima e dopo il follow-up all'interno dei diversi gruppi studiati.

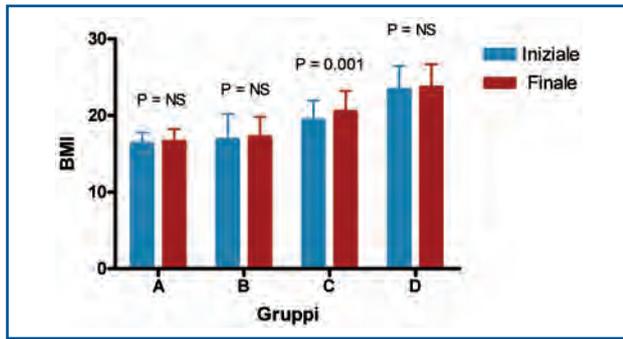


Figura 2. Stratificazione dei valori di BMI (BMI o body mass index) prima e dopo il follow-up all'interno dei diversi gruppi studiati.

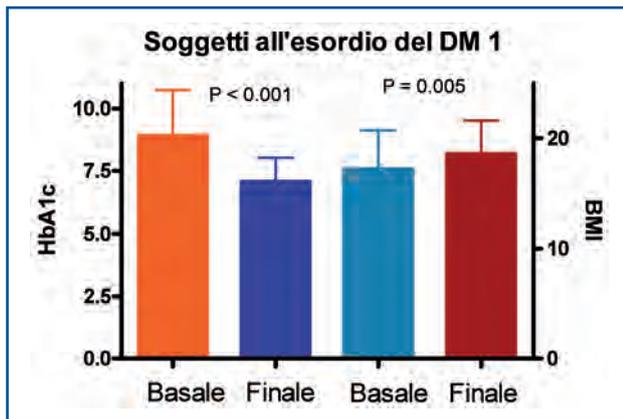


Figura 3. Stratificazione dei valori di BMI (BMI o body mass index) ed emoglobina glicosilata (HbA1c) prima e dopo il follow-up all'interno del gruppo di soggetti all'esordio.

sta, medico, psicologo, infermieri e volontari) che in maniera coordinata e continua (incontri mensili, trimestrali programmati con pazienti e loro familiari, campi-scuola, corsi di ETS) dedica la propria opera al follow-up dei soggetti con DM 1.

BIBLIOGRAFIA

1. T. Danne, T. Battelino, P. Jarosz-Chobot, and the PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 51:1594-1601 2008
2. Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med.* 14:1012-1025, 1997
3. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K (2005) Care of children and adolescents with type 1 diabetes. A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:186-212
4. DCCT/EDIC Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 139:804-812, 2001
5. Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study. *Arch Dis Child* 90:1039-1044, 2005
6. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. IDDM Research and Clinical Practice recommendations: assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 8:408-418, 2007
7. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:186-212, 2005
8. Hildebrandt P, Birch K, Sestoft L, Volund A. Dose-dependent subcutaneous absorption of porcine, bovine and human NPH insulins. *Acta Med Scand* 215:69-74, 1984
9. Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia* 43:61-68, 2000
10. Weissberg-Benshall J, Glasgow TM, Tynan WD, Wirtz P, Turck J, Ward J. Adolescent diabetes management and mismanagement. *Diabetes Care* 18:77-83, 1995
11. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P et al. Persistent differences among centers in glycemic control and hyperglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 24:1342-1347, 2001
12. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:593-598, 2002
13. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F, for the Consensus Forum Participants. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. *Diabetes Care* 30:1653-1662, 2007

Riunione annuale congiunta AMD Campania, 2010

Presidenti regionali: AMD, Nicoletta De Rosa - SID, Olga Vaccaro

L'Ezetimibe influenza positivamente il profilo postprandiale delle lipoproteine ricche in trigliceridi in pazienti con diabete mellito tipo 2

L. Bozzetto, G. Annuzzi, G. Della Corte, L. Patti, P. Cipriano, A. Strazzullo, L. Di Capua, G. Riccardi, AA. Rivellese

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II di Napoli.

Razionale e scopo. I pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) presentano, in fase postprandiale, un'elevata produzione di chilomicroni arricchiti in colesterolo ed una prolungata persistenza in circolo dei loro remnants, oltre che un'anomala produzione di VLDL. Tali alterazioni costituiscono un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. L'Ezetimibe riduce il colesterolo LDL inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo e mediante questo stesso meccanismo d'azione potrebbe influenzare anche il profilo lipidico postprandiale, altamente aterogeno, dei pazienti con DM2. Pertanto abbiamo valutato se l'ezetimibe influenzi la composizione ed il numero delle particelle ricche in trigliceridi, a digiuno e dopo un pasto test, in questi pazienti.

Materiali e metodi. Quindici pazienti con DM2 e ipercolesterolemia hanno seguito, in ordine casuale, due trattamenti di sei settimane con ezetimibe 10mg + simvastatina 20mg (EZE+S) e con placebo + simvastatina 20mg (P+S), intervallati da un periodo di sospensione di 6 settimane. Alla fine di ciascun trattamento, sono stati valutati le concentrazioni nel plasma e nelle frazioni lipoproteiche (separate mediante ultracentrifugazione in gradiente discontinuo di densità) di lipidi, apoB48 e apoB100 prima e durante le sei ore successive ad un pasto test ricco in grassi.

Risultati. A digiuno, EZE+S, rispetto a P+S, ha ridotto significativamente le concentrazioni di colesterolo nei chilomicroni (0.19 ± 0.12 vs. 0.83 ± 1.41 mg/dl, $M \pm SD$, $p < 0.05$), nelle IDL (4.7 ± 2.0 vs. 6.5 ± 1.9 mg/dl, $p < 0.05$), e nelle LDL (56.5 ± 13.6 vs. 76.9 ± 21.2 mg/dl, $p < 0.001$), e le concentrazioni di trigliceridi nei chilomicroni (3.6 ± 2.6 vs. 10.9 ± 17.8 mg/dl, $p < 0.05$). L'area postprandiale totale del colesterolo era minore dopo EZE+S che dopo P+S in: chilomicroni 4.4 ± 2.7 vs. 8.3 ± 8.7 , IDL 22 ± 8 vs. 31 ± 9 , e LDL 334 ± 79 vs. 452 ± 116 mg/dlx6h; $p < 0.005$ per tutti). Il contenuto in apoB100 delle LDL (sia a digiuno che in

fase postprandiale) e delle IDL (sei ore dopo il pasto) era significativamente più basso dopo EZE+S che dopo P+S. Il contenuto in apoB48 dei chilomicroni era minore dopo EZE+S che dopo P+S durante tutta la fase postprandiale. Tale differenza raggiungeva la significatività statistica alla quarta ora.

Conclusioni. Un trattamento di 6 settimane con ezetimibe e simvastatina, rispetto alla simvastatina da sola influenza positivamente il profilo lipoproteico postprandiale dei pazienti con DM2 in quanto riduce il contenuto in colesterolo ed, in misura minore, il numero delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Gli effetti sulla composizione delle lipoproteine è stata osservata sia in fase postprandiale che a digiuno. Ciò riflette un'azione prolungata sulle lipoproteine di origine intestinale da parte dell'ezetimibe che, determinando anche una maggiore riduzione del colesterolo LDL, genera un profilo lipoproteico meno aterogeno rispetto a quello della sola statina.

Effetti sui fattori di rischio cardiovascolare del trattamento con exenatide

G. Capuano, L. Lo Conte, G. Clemente, P. Calatola

Centro Diabetologico ASL Salerno Distretto 66

Premessa e scopo dello studio. Gli incretino-mimetici e i farmaci correlati sono in grado di ridurre i livelli glicemici e l'emoglobina glicosilata a fronte di una riduzione sia del peso che dei livelli insulinemici ma hanno anche importanti effetti ancillari sul sistema cardiovascolare:

Effetto natriuretico (aumento dell'escrezione di sodio dose-dipendente) e quindi riduzione dei valori pressori con una consensuale riduzione della proteinuria e della microalbuminuria.

Il GLP-1 esplica tali azioni attraverso il legame con uno specifico recettore (GLP-1R) accoppiato a proteine G e all'adenilato ciclasi. Il GLP-1R è espresso in numerosi organi e sistemi tra i quali il pancreas, il cervello, il cuore, il rene e l'endotelio vascolare. Il GLP-1 è inoltre associato ad aumento del colesterolo HDL e ad una modesta riduzione del colesterolo LDL ma anche, in maniera più significativa, dei trigliceridi. Tali effetti risultano minimamente correlati alla variazione di peso.

Disegno e metodi. Abbiamo valutato le modificazioni dell'assetto lipidico e della Pressione arteriosa sistolica e diastolica in 146 pazienti trattati con Exenatide per un periodo di due anni.

83 pazienti sono di sesso femminile, 63 di sesso maschile. L'età è compresa tra 55 e 65 anni.

Tutti i pazienti inclusi nello studio avevano valori elevati di Colesterolo, Colesterolo LDL e Trigliceridi con valori bassi di HDL ed erano affetti da ipertensione arteriosa di vario grado.

Risultati. Nel 31% dei pazienti si è osservata una riduzione dei valori dei Trigliceridi da soli o associata ad aumento del Colesterolo HDL con diminuzione delle LDL.

Nel 23% dei pazienti si è avuto invece un aumento dell'HDL con diminuzione del colesterolo totale e delle LDL, senza alcun effetto sul tasso di Trigliceridi.

I valori pressori, sia sistolici che diastolici, risultano ridotti nel 68% dei pazienti.

Conclusioni. L'Exenatide potrebbe rappresentare farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente diabetico di tipo 2 in sovrappeso od obeso specie se con ipertensione e/o dislipidemia.

vs $136,4 \pm 23,9$), e del peso corporeo ($87,6 \pm 16,3$ vs $82,6 \pm 14,3$) nei soggetti arruolati nello studio. Per quanto attiene i parametri del comportamento alimentare, nel corso della V4, dopo 4 settimane di trattamento alla dose di 5 mcg b.i.d., dal confronto con i valori basali è emersa una riduzione, in media, del punteggio totalizzato nella compilazione del BES ($31,7 \pm 9,3$ vs $28,2 \pm 8,9$), ovvero una riduzione nella scala di gravità del disturbo; il viraggio del punteggio medio dai valori basali a quelli registrati nel corso della V₂₈ ($31,7 \pm 9,3$ vs $24,1 \pm 9,4$) si è rivelato inoltre statisticamente significativo ($p < 0.05$). Quattro dei 49 soggetti inclusi nello studio (3F e 1M), non hanno totalizzato nel corso della V₂₈ il punteggio minimo sufficiente a confermare la persistenza del DAI.

Conclusioni: La terapia con exenatide migliora sia il compenso glicemico che i parametri della condotta alimentare in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 e Disturbo da Alimentazione Incontrollata.

Effetti di Exenatide sulla condotta alimentare in soggetti affetti da Diabete Mellito tipo 2 e Disturbo da Alimentazione Incontrollata

M. Ciotola, L. Gesùè

Centro Assistenza Diabetici C.A.D, Scampia-Secondigliano, Napoli

Risposta del GLP-1 al carico orale di glucosio in pazienti con ipoglicemia iperinsulinemica post bypass gastrico

M. Cotugno, G. Nosso, R. Lupoli, G. Saldalamacchia, L. De Marino, L. Angrisani, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II Napoli

Premessa e scopo dello studio: La prevalenza del Disturbo da Alimentazione Incontrollata (DAI), disordine del comportamento alimentare caratterizzato dalla presenza di ricorrenti episodi di "abbuffate" compulsive, accompagnate da perdita di controllo del cibo, senza utilizzo di condotte compensatorie inappropriate, è stato dimostrato essere elevata in soggetti obesi affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2) ed oscillante tra il 2.5 % ed il 25.6 % nei diversi studi. La presenza di tale disturbo è in grado di interferire negativamente con il compenso glico-metabolico, il benessere psicologico e la qualità della vita dei pazienti. L'exenatide è un incretino-mimetico con rilevanti effetti extrapancreatici, oltre che pancreatici, tra i quali la riduzione del peso corporeo, l'inibizione della motilità intestinale con rallentamento dello svuotamento gastrico e la stimolazione del senso di sazietà con riduzione dell'introito alimentare. Scopo del nostro studio è stato quello di investigare gli effetti della somministrazione di exenatide due volte al giorno sulla condotta alimentare ed il controllo metabolico in pazienti con DM2 e DAI.

Disegno e metodi: Il "Binge eating scale" (BES), questionario composto da 16 quesiti, è stato utilizzato come strumento di screening, per la presenza di DAI, da almeno 12 mesi, tra i soggetti afferenti presso il C.A.D di Scampia-Secondigliano, Napoli. L'inclusione nello studio, dei soggetti positivi allo screening, è stata subordinata alla validazione della diagnosi di DAI mediante l'applicazione dell'intervista strutturata Eating Disorder Examination (EDE) 12.0. Lo studio ha contemplato 28 settimane di trattamento a partire dalla visita di arruolamento (V₀), di cui le prime 4 con la dose di 5 mcg b.i.d e le successive 24 settimane con la dose di 10 mcg b.i.d. Il BES è stato utilizzato per monitorare i parametri del comportamento alimentare alla fine della quarta (V₄), dodicesima (V₁₂), ventesima (V₂₀) e ventottesima (V₂₈) settimana di trattamento.

Risultati: Lo studio ha coinvolto 49 soggetti (29F e 20M) tra i 35 e 65 anni di età. Nel corso della V₂₈ sono stati registrati una significativa riduzione dell'HbA1c ($8,0 \pm 1,2$ vs $6,8 \pm 1,0$), della glicemia a digiuno ($152,3 \pm 43,4$ vs $128,8 \pm 42,7$), delle glicemie post-prandiali ($193,4 \pm 51,2$ vs $138,5 \pm 28,3$ e $179,6 \pm 38,6$

Premessa e scopo dello studio: L'ipoglicemia iperinsulinemica rappresenta una possibile complicanza a lungo termine dell'intervento di bypass gastrico (BG). La presentazione clinica è caratterizzata da sintomi adrenergici e/o neuroglicopenici che insorgono circa due ore dopo il pasto accompagnati da glicemia < 55 mg/dl, insulinemia > 3 μ U/ml e C-peptide > 0.6 ng/ml. Sebbene i meccanismi responsabili di questa complicanza non siano ancora noti, è tuttavia ben documentato che il BG induce un aumento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica. Scopo del presente studio è quello di valutare la risposta di insulina, C-peptide e glucagon-like peptide 1 (GLP-1) al carico orale di glucosio (OGTT) in soggetti con diagnosi clinica di ipoglicemia post-BG.

Disegno e metodi: Hanno partecipato allo studio 4 donne (età: 37 ± 12 anni, IMC: 33.3 ± 15.4 Kg/m², M \pm DS) con diagnosi clinica di ipoglicemia reattiva (riscontro di glicemia < 50 mg/dl associato a sintomi specifici in fase postprandiale quali sudorazione, tremore, tachicardia, confusione, pre-sincope e sincope) sottoposte a BG nel periodo 2003-2008 (follow-up medio dall'intervento di 4 anni). La durata media dei sintomi era di circa 12 mesi. Le pazienti sono state sottoposte ad OGTT (75 g) protratto con prelievi ai tempi 0, 15, 30, 60 minuti e quindi ogni ora per 5 ore per la determinazione dei livelli plasmatici di glicemia, insulina, C-peptide e GLP-1.

Risultati: Al momento dello studio le pazienti presentavano un decremento ponderale medio rispetto al pre-intervento di 29 Kg. Durante l'OGTT tutte hanno raggiunto valori di glicemia < 50 mg/dl (media del nadir glicemico 33 ± 14 mg/dl) entro le due ore dal carico. La risposta ormonale all'OGTT è espressa come AUC/min. La risposta insulinica è stata di $75,4 \pm 66$ μ U * l⁻¹ * min⁻¹ con un picco di insulinemia (142 ± 134 mU/l) al tempo 45'. Il C-peptide presentava un andamento analogo all'insulina: AUC/min: $9,3 \pm 5,3$ ng* ml⁻¹ * min⁻¹ con un picco (15 ± 9 ng/ml) al 45'. La risposta del GLP-1 è risultata $22,6 \pm 9,4$ pmol * l⁻¹ * min⁻¹ con un picco di secrezione di 68 ± 29 pmol/l a 15'. Tale risposta del GLP-1 non è diversa, in termini di AUC, da quella da noi osservata in pazienti diabetici obesi

post-BG senza diagnosi di ipoglicemia ($AUC_{GLP-1/min} : 3,7 \pm 2,6$ prima e $23 \pm 12,7$ $pmol * l^{-1} * min^{-1}$ dopo BG); tuttavia, il picco di secrezione nei pazienti post BG con ipoglicemia (68 ± 29 $pmol/l$) tende ad essere più alto e più precoce rispetto ai pazienti post-BG senza ipoglicemia ($21,6 \pm 13$ $pmol/l$ al 30') e rispetto ad un gruppo di soggetti normopeso con ipoglicemia reattiva ($8,9 \pm 7,2$ $pmol/l$ al 30'). **Conclusioni:** Questi dati preliminari indicano che i pazienti con ipoglicemia post BG presentano un picco di secrezione del GLP-1 al carico di glucosio più elevato e più precoce rispetto ai pazienti post BG non ipoglicemici e ai pazienti con diagnosi clinica di ipoglicemia reattiva. Rimane da approfondire quali sono i meccanismi alla base del pattern di secrezione del GLP-1 in questi pazienti, e ricercare eventuali indicatori clinico-metabolici in grado di identificare i pazienti a più elevato rischio di sviluppare questa complicanza.

(OR, 95%CI, aggiustato per età, sesso, Tanner e BMI) di insulino-resistenza: 2.41 (1.55-3.72) e di alta Pulse Pressure: 1.83 (1.18-2.84), ($P < 0.0001$, per entrambi). Il gruppo con glicemia alta normale, rispetto a quello con glicemia bassa normale, ha mostrato un aumentato rischio di insulino-resistenza: 1.98 (1.55-2.55) ($P < 0.0001$), alta Pulse Pressure: 1.61 (1.29-2.02) ($P < 0.0001$), bassa eGFR: 1.45 (1.19-1.76) ($P < 0.0001$) ed alti livelli di WBC: 1.31 (1.04-1.64) ($P < 0.025$).

Conclusioni: in una popolazione ambulatoriale di bambini normoglicemici, la glicemia a digiuno è associata con numerosi fattori di rischio cardiometabolico. Nel nostro campione, valori di glicemia alta normale (FPG compresi fra 89 e 99 mg/dl) sono associati in maniera indipendente ad un peggior profilo di rischio cardiometabolico

Glicemia a digiuno e fattori di rischio cardiometabolico in una popolazione ambulatoriale di bambini normoglicemici

P. Di Bonito¹, E. Sanguigno², C. Forziato², F. Saitta², MR Iardino³, C. Di Carluccio³, B. Capaldo⁴

¹Dip. Medicina, ²Dip. Pediatria, ³Dip. Pat. Clin, PO Pozzuoli, ⁴Dip. Med. Clin e Sper., Università Federico II, Napoli

Una basal serale per un risveglio non troppo dolce

A. Gatti

ASL NA1 – P.O. "San Gennaro" – U.O.C. di Malattie del Metabolismo

Premessa: Studi recenti hanno dimostrato che in soggetti adulti normoglicemici, il rischio di diabete o di eventi cardiovascolari è positivamente correlato ai livelli di glicemia a digiuno (FPG). Nella popolazione pediatrica la relazione tra FPG e fattori di rischio cardiometabolico è attualmente poco esplorata.

Scopo: Valutare se in una popolazione ambulatoriale di bambini normoglicemici (FPG < 100 mg/dl), la glicemia a digiuno è associata a fattori di rischio cardiometabolico.

Disegno e metodi: Sono stati studiati 780 bambini (età 6-16 a.) osservati nel periodo 2003-09 c/o l'ambulatorio di Pediatria del PO di Pozzuoli. Sono stati esclusi i soggetti con alterata glicemia a digiuno o diabete, malattie infettive, gastro-intestinali, metaboliche, ipertensione. 187 soggetti (25%) erano normopeso, 172 (23%) sovrappeso e 399 (53%) erano obesi. Il campione è stato suddiviso in terzili di FPG: ≤ 82 mg/dl (glicemia bassa normale), 83-88 mg/dl (glicemia media normale), 89-99 mg/dl (glicemia alta normale). Sono stati analizzati: parametri antropometrici, HOMA-IR, pressione sistolica (PAS), diastolica (PAD), Pulse Pressure (PAS meno PAD), velocità stimata del filtrato glomerulare (eGFR), ALT, AST, numero dei globuli bianchi (WBC).

Definizioni: l'adiposità viscerale è stata definita da cut-off legati ad età e sesso, l'insulino-resistenza da valori di HOMA-IR $> 95^{\circ}$ percentile per stadio di Tanner, alti livelli di Pulse Pressure da valori > 50 $mmHg$, alterati livelli di transaminasi da un rapporto ALT/AST > 1 , una bassa velocità di filtrazione glomerulare da un valore di $eGFR \leq 137$ $mL/min/1.73m^2$, alti livelli di globuli bianchi (WBC) da valori ≥ 9.0 ($10^3/l$) WBC.

Risultati: Passando dal terzile di glicemia più basso a quello più alto abbiamo osservato un incremento della percentuale del sesso maschile e dei livelli di BMI, circonferenza vita, HOMA-IR, PAS, pulse pressure, ALT, rapporto ALT/AST, eGFR e numero dei WBC ($P < 0.001$, per il trend per tutte le variabili). Rispetto al gruppo con glicemia bassa normale, il gruppo con glicemia media normale ha mostrato un rischio aumentato

Ogni giorno vediamo diabetici in terapia con ipoglicemizzanti orali con valori di HbA1c superiore a 8%, talvolta persino al 9%, ma soprattutto con glicemia alta al mattino e normale nel post prandium.

Anamnesi Fisiologica: La paziente che si è presentata al nostro ambulatorio è una donna di 59 anni, coniugata con 2 figli in abs, il coniuge è decisamente in sovrappeso ed iperteso. In menopausa da circa 10 anni, non pratica terapia ormonale sostitutiva. Non fuma, non beve alcolici, assume poco caffè "senza zucchero". Dorme regolarmente dalle 23 alle 7.

Anamnesi Remota: Dislipidemia e ipertesa da 20 anni assume terapia idonea.

Diabetica da circa 20 anni, inizialmente trattata con terapia nutrizionale, poi con Glibenclamide 2.5 mg + Metformina 400 mg 1 cp x 2, poi ai 3 pasti. Dopo alcuni anni di apparente compenso e, soprattutto, di controlli mancati, da circa un anno le è stato prescritta Glibenclamide 5 mg + Metformina 400 mg 1 cp prima dei 3 pasti. I valori delle ultime 3 HbA1c sono 8.1%, 9.3% e 8.8% (vn 3.8 – 5.5%) e gli autocontrolli evidenziano glicemie > 200 mg/dl a digiuno e tra 180 e 200 mg/dl post prandiali. Più volte esortata invano a movimentare il suo stile di vita ed osservare una dieta più moderata e regolare, in più occasioni la paziente si è iscritta alla palestra frequentandola saltuariamente, ma ha sempre "personalizzato" la dieta ottenendo mediocri risultati. Giunge alla nostra osservazione perché una cara amica ha avuto un ictus cerebrale attribuito al diabete scompensato: ha paura.

Rilievi Obiettivi: h.160 cm . – Kg.76.5 – BMI 29.9 – Circ. addome cm .102 – PA:135/80 $mmHg$

Cholesterolo: 159 mg/dl ; Trigliceridi 108 mg/dl ; HDL-C: 28 mg/dl ; LDL-C: 93 mg/dl (calc)

ECG: anomalie del recupero ventricolare. Esame FO: retinopatia diabetica non proliferante.

Evoluzione clinica: La paziente ha sempre rifiutato l'insulina perché ritenuta indice di aggravamento della sua malattia diabetica. Circa un anno fa la paziente accetta di iniziare una monoterapia aggiungendo all'attuale ipoglicemizzante orale una dose serale di Lispro NPL 12UI sc ore 23.00. È quindi istruita all'uso della penna, le sono indicate le sedi e le modalità di auto somministrazione, al riconoscimento e alla

terapia delle crisi ipoglicemiche. Attraverso un autocontrollo bis in die la dose d'insulina è incrementata fino a 22UI sc. Dopo circa 6-8 mesi le glicemie a digiuno (125 – 145 mg/dl), post prandiali (150 – 170 mg/dl) e un valore di HbA1c = 7.9% confermano il migliorato compenso.

Ultimo controllo: glicemia 128 mg/dl e HbA1c 7.6% - Kg. 74.0 – BMI 28.9 - Circonferenza addome 101 cm. – PA 130/80 mmHg. Purtroppo le cattive abitudini alimentari e la sedentarietà non sono state modificate, BMI e circonferenza addominale rimangono pressoché invariati.

Discussione: dopo una iniziale inerzia terapeutica il medico aumenta la terapia serale provocando ipoglicemie notturne, prevenute aumentando l'assunzione di alimenti con lieve incremento ponderale. Probabilmente l'iperglicemia mattutina è dovuta alla neoglucogenesi epatica indotta di notte dal glucagone, contrastata aggiungendo una piccola dose serale d'insulina Lispro NPL "bed time", (dose: 0.1-0.2 UI/Kg/die), dose adeguata progressivamente, a parità di terapia ipoglicemizzante orale ottimizzata per il controllo glicemico diurno.

Non so se il ritardato inizio dell'insulinica bed time sia da attribuire più alle remore del paziente o del medico, quello che è certo che studi internazionali come l'UKPDS e la DCCT e le relative verifiche 10 anni dopo hanno evidenziato la diversa prognosi tra pazienti trattati precocemente ed in modo intensivo e le "vittime dell'inerzia". La recente disponibilità di insulina Lispro in forma protaminata NPL ha soppiantato la vecchia NPH, presentando una durata d'azione maggiore ed una cinetica di tipo basale senza picchi, caratteristiche che la rendono più simile alle insuline glargine e detemir che alla NPH.

Conclusioni: la dose notturna di Lispro NPL è in grado di normalizzare l'iperglicemia al risveglio riducendo il valore dell'HbA1c in assenza di episodi ipoglicemici notturni, riducendo il danno micro e macrovascolare da iperglicemia cronica.

Gli effetti della dieta ipoproteica sul tono dell'umore nel t2dm

T. Ciarambino¹, L. Gesuè¹, P. Castellino², G. Paolisso¹, L. Coppola¹, M. Giordano¹

¹Department of Gerontology, Geriatrics and Metabolic Diseases, Second University of Naples, Italy

²Dept of Internal Medicine, University of Catania, Italy

Premessa e scopo dello studio. La depressione è uno tra i principali problemi che colpiscono i pazienti anziani diabetici. Inoltre, è una condizione psicopatologica comune nell'anziano affetto da insufficienza renale cronica e molti di questi pazienti seguono un regime dietetico ipoproteico (LPD). Gli effetti della LPD sul tono dell'umore non sono chiari.

Disegno e metodi. Nel presente studio, definiamo gli effetti della LPD sui sintomi depressivi in anziani diabetici con insufficienza renale cronica.

Risultati. Nello studio sono arruolati cinquantadue pazienti anziani diabetici tipo 2 con insufficienza renale. Tutti i partecipanti allo studio, dopo un regime normoproteico (NPD) pari a 1.2 g/kg/die, sono invitati a consumare un apporto dietetico proteico pari a 0.8 g/kg/die, 7 giorni la settimana (LPD 7/7) o 6 giorni la settimana (LPD 6/7) in modo random. Il valore medio, durante il periodo NPD, del GDS-15 e del BDI è pari a 2.0±0.6 e 4.1±1.0, rispettivamente, ed aumenta significa-

tivamente a 6.7±1.6 ed a 12.2±1.4, rispettivamente, dopo il periodo LPD 7/7 (p< 0.05 vs NPD). Inoltre, dopo il periodo LPD 6/7, il valore medio del GDS-15 e del BDI si riduce significativamente a 4.4±1.5 ed 6.7± 1.6, rispettivamente (p< 0.05 vs LPD 7/7).

Conclusioni. Il regime dietetico ipoproteico LP 6/7 quindi riduce significativamente i sintomi depressivi in anziani diabetici nefropatici.

Leptina e Proteina C Reattiva, marcatori nuovi e vecchi di persistenza della disfunzione endoteliale in uomini diabetici con pregresso IMA

A. Gatti¹, D. Carleo D.², Carleo R.²

¹ASL NA1 – P.O. "San Gennaro" – U.O.C. di Malattie del Metabolismo

² Ospedale Accreditato Villa dei Fiori – Acerra – U.O.C. di Medicina e Diabetologia

Recenti osservazioni epidemiologiche hanno ribadito il ruolo prognostico che possono rivestire i marcatori biologici come gli indici precoci del danno endoteliale e quindi vascolare aterotrombotico. La Proteina C Reattiva (PCR) riveste sicuramente un ruolo importante tra i vari indici di danno endoteliale. Uno studio sperimentale ha valutato recentemente gli effetti della leptina sulla sintesi della PCR in cellule endoteliali coronariche umane in coltura (HCAEC) e ha concluso che la leptina induce la produzione di PCR in HCAEC mediante l'attivazione di PKC modulata dalla via di Rho/ROCK. Questi risultati spiegherebbero, almeno in parte, l'aumentato rischio di sviluppare eventi avversi cardiovascolari osservato nei soggetti con incremento dei livelli plasmatici di leptina, peraltro tutti soggetti in sovrappeso o persino obesi e, quindi, comunque a rischio aterotrombotico. Nella nostra popolazione composta da 1108 uomini diabetici di tipo 2 (tab. 1) la leptina aumenta parallelamente all'aumento della PCR quando si passa dai soggetti indenni a quelli con pregresso IMA.

L'alto valore di leptina correla con l'IMA pregresso (OR=1.76; I.C.= 1.31 - 2.37; p=0.001).

Possiamo quindi ritenere verosimile che anche in vivo l'aumento della leptina possa influire sull'incremento della PCR, come ipotizzato negli studi sperimentali, e che entrambi aumentino in caso di lesione coronarica acuta e/o pregressa come un discreto indice di rischio cardiovascolare. L'analisi retrospettiva da noi operata conferma il collegamento tra pregresso IMA e aumento sia della leptina sia della PCR a dimostrazione di un possibile link causa effetto tra le 2 sostanze. I nostri risultati, supportati dai risultati dello studio sperimentale, ci confermano il ruolo della leptina nello stimolare la produzione della PCR in concentrazioni superiori alla norma, e che entrambi sono indicatori della disfunzione dell'endotelio vascolare negli uomini diabetici in sovrappeso con pregresso IMA.

	IMA n.	Leptina (ng/ml)	PCR (mg/l)	HbA1c (%)	Glicemia (mg/dl)
No	890	11,64± 12,00	5,06± 4,78	8,32± 2,08	184,01± 76,95
Si	218	14,17± 12,38*	6,45± 5,56**	8,54± 2,14 [§]	189,62± 82,50 [§]
OR		1.76 (1.31 , 2.37)	1.68 (1.19 , 2.37)		

*= P<0.001 **= P<0.01 [§]=n.s

Tabella 1: valore medio e ds (M±ds) della Leptinemia e della Proteina C Reattiva (PCR) della popolazione totale e divisa sulla base del rilievo di un pregresso IMA

Effetti di differenti procedure bariatriche sull'omeostasi glicemica e risposta entero-ormonale in pazienti con diabete tipo 2 ed obesità grave.

R. Lupoli, G. Nosso, M. Cotugno, G. Saldamacchia, L. De Marino, *L. Angrisani, PP. Cutolo*, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II Napoli

*Chirurgia, Ospedale S. Giovanni Bosco

Premessa e scopo dello studio: La chirurgia bariatrica è considerata un'opzione terapeutica del diabete mellito tipo 2 (DM2) associato ad obesità grave, tuttavia i meccanismi responsabili del miglioramento /remissione del DM2 con le diverse procedure non sono stati del tutto chiariti. Scopo del presente studio è quello di confrontare gli effetti di due differenti procedure di chirurgia bariatrica, bypass gastrico (BG) e gastrectomia verticale (GV), su omeostasi glicemica e risposta entero-insulare ad un pasto misto. **Disegno e metodi:** In 6 DM2 obesi sottoposti a BG (3M/3F; 49 ± 6 anni; 125.8 ± 19 Kg, M±DS) ed in 11 sottoposti a GV (5 M/6F, 45 ± 10 anni; 139.2 ± 27 Kg) abbiamo valutato: 1) la risposta entero-ormonale ad un pasto misto prima e 2 settimane dopo l'intervento chirurgico; 2) la sensibilità insulinica (indice OGIS) e la secrezione insulinica precoce (indice insulinogenico) mediante OGTT prima e tre mesi dopo l'intervento chirurgico. **Risultati:** Il decremento ponderale medio dopo 2 settimane è stato di 12.3 ± 3 Kg in BG e di 13.9 ± 5 Kg in GV. Parallelamente, la glicemia a digiuno dai valori pre-intervento di 157 ± 59 e 139 ± 25 mg/dl si riduceva a valori di 99 ± 26 e 94 ± 23 mg/dl in BG ed SG, rispettivamente. La risposta pre-intervento del GLP-1 al pasto era piatta in entrambi i gruppi (736 ± 393 e 538 ± 274 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, rispettivamente in BG e GV) ed aumentava significativamente 2 settimane dopo BG (3896 ± 2400 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, p=0,043) mentre rimaneva immo- dificata dopo GV (1308 ± 778 pmol * l⁻¹ * 180min⁻¹, p=0,103). Al contrario, la risposta del GIP al pasto misto tendeva a ridursi dopo BG rispetto al basale (AUC_{GIP} 53148 ± 24000 vs 31899 ± 18917 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, p=0.094) mentre aumentava significativamente dopo GV (AUC_{GIP} 36857 ± 31538 vs 64687 ± 50895 pmol * l⁻¹ * 180 min⁻¹, p=0.05). Dopo 3 mesi dall'intervento chirurgico il calo ponderale è stato di 26.9 ± 5 Kg in BG e di 28.5 ± 12 Kg in GV; la remissione del DM2 (HbA1c < 6.5 % in assenza di terapia ipoglicemizzante) si verificava in 5 BG e 8 GV e si osservava, inoltre, un marcato aumento della sensibilità insulinica sia nei pazienti sottoposti a BG (OGIS index: 496 ± 50 postintervento vs 286 ± 67 ml * min⁻¹ * m⁻² preintervento, p<0.002) che in quelli sottoposti a GV (459 ± 69 vs 284 ± 73 ml * min⁻¹ * m⁻², p<0.001) mentre la risposta insulinica precoce aumentava significativamente in GV (da 0.18 ± 0.14 a 0.44 ± 0.33, p=0.045) ma non in BG (da 0.22 ± 0.98 a 0.35 ± 0.24, p=0.356). **Conclusioni:** 3 mesi dopo l'intervento chirurgico, l'impatto clinico di BG e GV in termini di miglioramento dell'omeostasi glicemica e della sensibilità insulinica è simile a fronte di un differente profilo incretinico.

BG si associa ad un pieno recupero della risposta del GLP-1 al pasto, mentre un maggiore rilascio di GIP caratterizza l'intervento di GV.

Effetti di diversi tipi di pasto sulla espressione dei geni ossidativi mitocondriali nel muscolo scheletrico dell'uomo

AA. Turco, M. Guescini*, V. Valtucci, C. Colosimo, V. Stocchi*, G. Riccardi, B. Capaldo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università Federico II Napoli

*Istituto di Chimica Biologica Università di Urbino "Carlo Bo", Urbino

Premessa e scopo dello studio. Recenti studi hanno mostrato un'alterata capacità ossidativa mitocondriale (Mt) nel muscolo scheletrico di individui insulino-resistenti, suggerendo che la disfunzione Mt possa costituire un difetto primario, geneticamente determinato. Tuttavia, vi sono evidenze che la disfunzione Mt possa essere influenzata da fattori ambientali come uno stile di vita sedentario e l'iperalimentazione. Pertanto lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto acuto di diversi tipi di grassi alimentari sull'espressione dei geni che regolano la funzione o la replicazione Mt nel muscolo scheletrico di soggetti normali.

Disegno e metodi. Sei volontari sani (F/M 3/3; età media 29±3 anni; IMC 25.0±3 Kg/m²), hanno consumato in ordine random un pasto misto (970 Kcal) con diversa composizione lipidica: Pasto Mediterraneo (M), con lipidi totali 29% delle kcal totali (6% grassi saturi), Pasto SAFA, con lipidi totali 67% delle kcal totali (36% grassi saturi) e Pasto MUFA con lipidi totali 63% (37% monoinsaturi). All'inizio e dopo 180 min dal pasto è stato effettuato un ago aspirato (FNA) del muscolo vasto laterale per la valutazione dell'espressione dei geni che regolano la biogenesi e l'ossidazione mitocondriale.

Risultati. Dopo pasto M si osservava un aumento significativo (p<0,05) dell'espressione PPARs, mentre l'espressione dei geni regolatori PGG1α e PGG1β rimaneva sostanzialmente immo- dificata. Non si evidenziava alcuna variazione dell'espressione di COX5b, COX2 e GLUT 4. Al contrario, dopo pasto SAFA, non si osservava alcuna variazione dell'espressione di PGG1α e PGG1β, né dei PPARs, mentre l'espressione di COX2 si riduceva del 38% (p<0.02), COX5b si riduceva del 31% (p=0.07) e GLUT4 dell' 11% (p<0.05). Dopo pasto MUFA, non si evidenziavano modifiche dell'espressione dei PPARs, ma vi era un significativo aumento dell'espressione di PGC1α e PGC1β (p<0.001). L' espressione di COX5b e COX2 rimaneva sostanzialmente immo- dificata mentre l'espressione del gene GLUT4 aumentava significativamente (p<0.05).

Conclusioni. I dati indicano che in soggetti sani l'espressione dei geni Mt del muscolo scheletrico può essere modulata da modifiche acute dell'intake dei nutrienti. I grassi alimentari hanno un differente impatto sul profilo di trascrizione genica: i grassi saturi, ma non quelli insaturi, down regolano l'espressione dei geni coinvolti nel trasporto del glucosio e nell'ossidazione dei substrati.