

Diabete e infezioni



V. Manicardi

valeria.manicardi@ausl.re.it

Coordinatore Commissione Interaziendale Diabete, Provincia di Reggio Emilia, Unità Internistica Multidisciplinare, Ospedale di Montecchio, AUSL di Reggio Emilia

Parole chiave: Diabete, Infezioni, Rischio infettivo

Key words: Diabetes, Infections, Risk of Infection

Il Giornale di AMD, 2013; 16:231-233

Il rapporto tra Diabete mellito e infezioni è rilevante sia per le implicazioni cliniche che per le ricadute di economia sanitaria che porta inevitabilmente con sé e merita un'attenzione e un approfondimento culturale da parte dei diabetologi per affrontarlo in modo adeguato. A questo obiettivo AMD ha cercato di dare un contributo con una sessione dedicata del XIX Congresso Nazionale di Roma dello scorso maggio a cui hanno partecipato il microbiologo Edoardo Carretto e la diabetologa Chantal Ponziani i cui articoli sintetici sono pubblicati in questo fascicolo del giornale.

Dalla letteratura è noto da tempo che il diabete espone ad un rischio aumentato di infezioni in diversi organi e apparati, ma i meccanismi responsabili sono probabilmente molteplici e non ancora del tutto conosciuti⁽¹⁾. L'esordio del Diabete Tipo 2 spesso avviene con una infezione urinaria o una micosi genitale o ancora con una piorea, che evidenziano come elevati livelli di glicemia favoriscano la insorgenza di infezioni batteriche e micotiche⁽²⁾. I diabetici in cattivo controllo metabolico sono particolarmente suscettibili a infezioni gravi delle vie respiratorie, urinarie, del cavo orale, del tubo digerente, della pelle e dei tessuti molli e sono più frequentemente ospedalizzati per queste condizioni ed hanno esiti peggiori⁽³⁾.

Il paziente con diabete ha una maggiore predisposizione a sviluppare eventi infettivi sia sistemici che locali, confermando il motto di Claude Bernard "The microbe is nothing, the terrain is everything". È dall'inizio degli anni 2000 che l'iperglicemia è stata sistematicamente identificata come un indicatore indipendente di peggiore prognosi nel paziente diabetico ospedalizzato in qualunque setting assistenziale e che l'HbA1c all'ingresso in ospedale è un predittore prognostico indipendente nel paziente diabetico con sepsi⁽⁴⁻⁶⁾. Gli studi della Van Den Berghe nel 2001⁽⁷⁾ documentavano come il trattamento insulinico intensivo fosse in grado di ridurre la mortalità, la permanenza in terapia intensiva e il ricorso a emotrasfusioni, a riprova della riduzione delle infezioni gravi e delle sepsi nei diabetici ricoverati in setting chirurgici. L'insulina somministrata

per via venosa ha peraltro un'azione antiinfiammatoria potente e paragonabile a quella degli steroidi.

In area chirurgica il 10% circa dei pazienti operati è diabetico e la mortalità è ancora oggi del 50% in più rispetto alle persone non diabetiche, in parte a causa anche all'aumentato rischio di infezioni⁽⁸⁾: nel post-operatorio è fondamentale il controllo metabolico tempestivo ed attento per ridurre il rischio di infezioni, il protrarsi della degenza e il peggioramento degli outcome⁽⁹⁾. Sono numerose le segnalazioni in letteratura di aumento di infezioni nel peri-operatorio in diversi ambiti chirurgici, dall'ortopedia, alla chirurgia vascolare alla cardiocirurgia, con infezioni dello sterno e a carico dei tessuti molli, nei diabetici cardio-operati non controllati dal punto di vista metabolico: l'iperglicemia peri-operatoria correla con un aumento significativo delle infezioni dopo by-pass aorto-coronarico, sia se presente nei due giorni prima dell'intervento, che in seconda giornata⁽¹⁰⁾. Una metanalisi di Wiener, su Jama del 2008⁽¹¹⁾ analizza i rischi e benefici dello stretto controllo metabolico nei diabetici ricoverati in area critica: i vantaggi sono evidenti soprattutto per i pazienti chirurgici e in particolare in termini di riduzione del rischio di sepsi e di mortalità intraospedaliera. Ovviamente con un aumentato rischio anche di ipoglicemie.

Tra i meccanismi in causa, primo fra tutti è da considerare il controllo metabolico, che va ottimizzato con costanza e continuità per ridurre il rischio di infezioni nelle persone con Diabete. Ma anche la variabilità glicemica, la resistenza insulinica e l'obesità viscerale sono fattori di rischio indipendenti per le infezioni nel diabetico: in corso di sepsi la variabilità glicemica correla con un'aumentata mortalità e il diabete e l'iperglicemia sono frequenti nei pazienti che vanno incontro a sepsi⁽¹²⁾. Ma sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia sono fattori prognostici negativi in corso di sepsi e la glicemia è uno dei parametri vitali da monitorare, insieme alla temperatura corporea, alla clearance dei lattati e alla pro-calcitonina. Degno di attenzione è che nei diabetici sono più frequenti le sepsi a partenza dalle vie urinarie e dei tessuti molli, piuttosto che dalle vie re-

spiratorie e in corso di sepsi severa i diabetici hanno minor rischio di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) ma un aumentato rischio di compromissione renale⁽¹²⁾.

L'infezione da virus dell'epatite C (ma non da Virus B) è più frequente nella popolazione diabetica⁽¹³⁾: l'HCV influenza direttamente alcune vie metaboliche, in particolare induce insulino-resistenza e diabete tipo 2 attraverso una interferenza con il segnale insulinico. Viceversa obesità, insulino-resistenza e diabete peggiorano l'evoluzione dell'epatopatia. E le cause sembrano sia genetiche che immunologiche. Recenti osservazioni hanno dimostrato una condizione di disregolazione immunologica nei Diabetici Tipo 1 che li rende più suscettibili ad infiammazioni croniche⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Nella vita quotidiana si incontrano molti germi opportunisti che in soggetti sani non causano alcun problema di salute ma che possono avere conseguenze negative anche gravi in soggetti immuno-compromessi. Non sembrano esserci differenze invece negli agenti infettanti nella popolazione diabetica ma piuttosto nell'efficacia della risposta alle infezioni.

Nei soggetti diabetici si riscontrano alterazioni sia dell'immunità umorale sia dell'immunità cellulo-mediata⁽¹⁶⁾. È stata descritta una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche della componente C4 del complemento, probabilmente legata ad un difetto genetico su base ereditaria⁽¹⁷⁾. Studi in vitro hanno dimostrato alterazioni della funzione dei neutrofili, dei sistemi antiossidanti e dell'immunità umorale. Una riduzione significativa della chemiotassi è stata osservata in polimorfonucleati (PMN) di diabetici⁽¹⁸⁾. La fagocitosi dei PMN è stata dimostrata ridotta in alcuni studi e normale in altri: si è osservata una compromissione della fagocitosi inversamente correlata al valore di HbA1c. La riduzione della fagocitosi migliora ottimizzando il compenso glicemico⁽¹⁸⁻²¹⁾. La valutazione del potenziale ossidativo dei PMN mediante chemiluminescenza risulta più elevata di base ma ridotta dopo stimolazione⁽¹⁸⁻²¹⁾. I dati relativi all'attività battericida dei PMN sono contraddittori. La glicazione delle immunoglobuline è stata osservata nei diabetici contestualmente all'aumento della HbA1c e questo potrebbe compromettere la funzione degli anticorpi. Anche le componenti immunologiche non sono indipendenti dalla qualità del compenso metabolico, sia in termini di HbA1c che di iperglicemia: ciò potrebbe spiegare la non univocità degli studi nella popolazione con Diabete. Il ruolo della glicemia all'ingresso come fattore prognostico per diabetici e non diabetici è confermato infatti anche da studi sui ricoveri per polmonite batterica⁽²²⁻²³⁾. Un mediatore critico di questa cascata infiammatoria è NFκB, che in studi sperimentali è soppresso dalla somministrazione di insulina, così come in modelli animali la produzione di TNFα è inibita dall'insulina in modo dose dipendente⁽²⁴⁾. Le persone con diabete sono maggiormente soggette a infezioni pneumococciche, spesso

nosocomiali, con un aumento di mortalità anche del 50%: per questo è indicata la vaccinazione antipneumococcica⁽²⁵⁾.

Le infezioni del Piede Diabetico trovano una ampia trattazione nelle Linee Guida IDSA del 2012⁽²⁶⁾.

La rassegna che segue – del microbiologo Edoardo Carretto – affronta in modo puntuale, anche se rapido, le “cose da fare” per una diagnostica accurata ed efficace delle infezioni nel diabetico e “come farle”, dalla corretta esecuzione delle emocolture, al prelievo profondo di materiale da ulcere infette, alla esecuzione dei tamponi, quando indicati, per evitare di isolare prevalentemente microrganismi commensali e conseguente abuso di antibiotici. Offre inoltre una breve linea guida sulle scelte di terapia antibiotica più appropriate nelle lesioni del piede diabetico.

L'articolo di Chantal Ponziani, passa in rassegna in modo approfondito le più frequenti infezioni nei diabetici, i dati clinici ed epidemiologici ed i possibili meccanismi immunologici sottesi.

In conclusione, il rischio infettivo è complessivamente aumentato nelle persone con diabete ed è particolarmente elevato per infezioni tipiche come osteomielite e pielonefrite⁽¹⁾, favorito dalla presenza di comorbidità⁽²⁷⁾. Alcune infezioni rare sono tipiche del paziente diabetico, come la mucormicosi, l'otite esterna maligna, la colecistite enfisematosa e la cellulite necrotizzante. Non vi è invece un rischio aumentato nei confronti della infezione da HIV.

Le cause provate e probabili vanno ricercate in:

- cattivo compenso metabolico,
- deficit immunologici, e/o genetici
- alterate funzioni delle difese immunitarie aggravate o indotte da scompenso metabolico
- resistenza insulinica
- variabilità glicemica

Per affrontare con successo ed efficacia un'infezione in un paziente diabetico è indispensabile fare diagnosi precoce:

– ai primi segni di infezione ed alla comparsa di febbre eseguire 3 emocolture entro 30 minuti, prima di iniziare la terapia antibiotica.

– iniziare tempestivamente una terapia antibiotica empirica, poi mirata sugli esami colturali

– a dosaggi adeguati, tenendo in considerazione la molecola di antibiotico scelta (se dose-dipendente o tempo dipendente)

– per il tempo idoneo a debellare l'infezione senza indurre resistenze, tenendo in considerazione le indicazioni più appropriate e cioè a dosaggi elevati e per cicli brevi.

Nella corretta gestione dei pazienti diabetici ospedalizzati con un'infezione in corso è di fondamentale importanza la presenza di un team diabetologico e la tempestività della sua attivazione: la presenza del team specialistico dedicato migliora il compenso metabolico,

riduce la degenza e le re-ospedalizzazioni, mentre il ritardo di un giorno nella sua attivazione allunga di un giorno la degenza^(28, 29).

BIBLIOGRAFIA

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 26: 510-513, 2003.
2. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41: 281-288, 2005.
3. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome. *Diabetologia* 50: 549-554, 2007.
4. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 120-125, 2007.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978-982, 2002.
6. Krinsley JS. *Mayo Clin Proc* 78: 1471-1478, 2003.
7. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers P, Verwaest C, Bruyininckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive Insulin Therapy in the surgical intensive care unit *NEJM* 345: 1359-67, 2001.
8. Friesch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatliffe C, Hudson M, Mendoza J, Johnson R, Lin E, Umpierrez GE. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. *Diab care* 33: 1783-1788, 2010.
9. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DE, Forse RA, Bistran BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 22: 77-81, 1998.
10. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative Hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in Type II Diabetic patients after coronary artery by-pass grafting. *Endocrine J* 49(5): 531-537, 2002.
11. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a Meta-analysis. *JAMA* 300(8): 933-944, 2008.
12. Naeem A, Ali, MD, James M. O'Brien Jr, MD, MSc, Kathleen Dungan, MD, Gary Phillips, MAS, Clay B. Marsh, MD, Stanley Lemeshow, PhD, Alfred F. Connors Jr, MD, and Jean-Charles Preiser, MD, PhD. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36(8): 2316-2321, 2008.
13. Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, Capaldo B, Genovese S, Marchesini G. Prevalence of elevated liver enzymes in Type 2 diabetes mellitus and its association with the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 31(2): 146-152, 2008.
14. Llauro G, Gallart L, Tirado R, et al. Insulin Resistance, low-grade inflammation and type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 49: 33 -39, 2012.
15. Peraneva L, Fogarty CL, Pussinem PJ, Forsblom C, Groop PH, Letho M. Systemic exposure to *Pseudomonas* bacteria: a potential link between type 1 diabetes and chronic inflammation. *Acta Diabetol*. 50: 351-361, 2013.
16. Pickup JC and Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41: 1241-1248, 1998.
17. Vergani D, Johnston C, B-Abdullah N, Barnett AH. Low serum C4 concentrations: an inherited predisposition to insulin dependent diabetes? *Br Med J* 286: 926-928, 1983.
18. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goj M, Al-lannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Med* 14: 29-34, 1997.
19. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense inpatients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27: 677-681, 1978.
20. Marhojer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 15: 256-260, 1992.
21. Gin H, Brottier E, Aubertin J. Influence of glycaemic normalisation by an artificial pancreas on phagocytic and bactericidal functions of granulocytes in insulin dependent diabetic patients. *J Clin Pathol* 37: 1029-1031, 1984.
22. Kornum JB, Thomsen RW, Rhs A, Lervang H-H, Johnsen SP, Sørensen HT, Schønheyder HC. Type 2 Diabetes and Pneumonia outcomes *Diabetes Care* 2251-2257, 2007.
23. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie T. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 28: 810-815, 2005.
24. Fraker DL, Merino MJ, Norton JA. Reversal of the toxic effects of cachectin by concurrent insulin administration. *Am J Physiol* 256: E725-E731, 1989.
25. Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010 pag. 67.
26. Lipsky BA, Senneville E, et al. Infectious diseases society of America clinical practice Guidelines for the diagnosis and treatment of Diabetic Foot Infections. *IDSA Guidelines*, 2012.
27. Larkin JG, Frier BM, Ireland JT. Diabetes mellitus and Infection. *Postgraduate Med J* 61: 233-237, 1985.
28. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes Team in Hospitalized patients with Diabetes. *Diabetes Care* 20(10): 1553-1555, 1997.
29. Flanagan D, Moore E, Baker S, Wright D, Lynch P. Diabetes Care in hospital - the impact of a dedicated inpatients care team. 2007.



Note di diagnostica microbiologica e cenni terapeutici nelle infezioni del paziente con diabete



E. Carretto¹, C. Capatti¹, G. Russello¹, F. Brovarone¹, V. Manicardi²
edoardo.carretto@asmn.re.it

¹S.C. Microbiologia, IRCCS "Arcispedale Santa Maria Nuova", Reggio Emilia; ²Unità Internistica Multidisciplinare - Montecchio - AUSL Reggio Emilia

Parole chiave: Diabete, Infezioni, Diagnostica microbiologica, Piede diabetico, Sepsis, Polmoniti

Key words: Diabetes, Infections, Microbiology, Diagnosis, Diabetic foot infection, Sepsis, Pneumonia

Il Giornale di AMD, 2013; 16:234-238

Riassunto

È noto che il paziente con diabete è maggiormente predisposto allo sviluppo di complicanze infettive. La presente short review si focalizza sull'importanza di un approccio diagnostico basato sulla corretta prescrizione dei giusti accertamenti microbiologici nel paziente diabetico. Stante la vastità degli argomenti da trattare, poiché tali infezioni di fatto non risparmiano alcun organo, ci si soffermerà in modo sintetico sulle sepsi, sulle polmoniti e sulla diagnostica microbiologica del paziente con infezione del piede diabetico.

Summary

It is well known that diabetic patients have many predisposing factors to different kind of infections. This short paper is focused on the importance of the proper collection of microbiological samples, in order to allow the correct diagnosis for some infectious diseases that occur in this population. In particular, the microbiological diagnosis of sepsis, community-acquired pneumonia and foot ulcers infection will be briefly summarized.

Introduzione

Il paziente diabetico, essendo soggetto a numerosi deficit immunologici, è maggiormente predisposto allo sviluppo di infezioni. I meccanismi che sono alla base dell'aumentato rischio infettivo sono stati già esaurientemente trattati nell'articolo "Il punto sul rischio infettivo nel diabete" della dottoressa Ponziani, cui si rimanda per un approfondimento.

Si narra aneddoticamente che Pasteur, uno dei padri della microbiologia, ebbe a dire, in punto di morte: "The microbe is nothing, the terrain is everything" riprendendo un'affermazione di Claude Bernard⁽¹⁾. Ogni volta che un microbiologo o un infettivologo si trovano a scrivere un articolo scientifico che preveda la frase "questo tipo di infezione è più frequente nell'ospite immunocompromesso", dopo la parentesi succes-

siva un riflesso quasi pavloviano fa immediatamente scrivere "soggetti con diabete". In effetti esistono numerose evidenze che sottolineano come il paziente diabetico abbia una maggiore predisposizione a sviluppare eventi infettivi sia sistemici che localizzati, quali sepsi, infezioni di cute e tessuti molli, osteomieliti, mucormicosi, parodontopatie, pielonefriti, colangiti emfisematose, infezioni delle vie urinarie complicate specialmente in pazienti con vescica neurologica.

La sepsi

Per quanto riguarda la sepsi, i pazienti diabetici che la sviluppano sembrano non essere gravati da una mortalità superiore ad altri pazienti, anche in unità critiche. Un recente studio di Chang et al. sembra dimostrare che i pazienti diabetici con sepsi grave tendano a sviluppare con maggiore frequenza complicanze quali l'insufficienza renale acuta, con conseguente necessità di emodialisi, ma hanno un rischio relativamente ridotto di presentare insufficienza respiratoria, epatica o altre disfunzioni d'organo⁽²⁾. Questi riscontri sono stati confermati anche da altri studi^(3,4). Altri lavori non evidenziano differenze sostanziali nella mortalità per sepsi in pazienti con o senza diabete^(5,6); vanno tuttavia segnalati anche altri studi nei quali si era riscontrata una mortalità maggiore nel gruppo di pazienti diabetici ricoverati per polmonite⁽⁷⁾ o pielonefrite⁽⁸⁾. Occorre peraltro notare che, fra tutti quelli citati, tuttavia, solo pochi studi trattano il dato microbiologico in modo appropriato⁽⁶⁾.

L'approccio microbiologico nella diagnosi di sepsi nel paziente con diabete non differisce da quello di altre popolazioni di soggetti. La sepsi rappresenta un'emergenza clinica che deve essere affrontata tempestivamente e, dal punto di vista microbiologico, il cardine diagnostico è l'emocoltura. Questo esame non è una semplice venipuntura, ma una vera procedura diagnostica, con importanti criticità pre-analitiche, analitiche

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

e post-analitiche. Una trattazione dettagliata esula dagli ambiti di questo breve rassegna, tuttavia appare essenziale sottolineare come le informazioni che possono essere fornite da questo esame hanno un impatto critico sia dal punto di vista terapeutico, che dal punto di vista prognostico⁽⁹⁾. È infatti ben noto che ogni ora di ritardo nell'instaurare una terapia adeguata, sia di supporto che antibiotica, nel paziente con sepsi grave o con shock settico si correla con un aumento diretto della mortalità^(10,11).

Brevemente, si ritiene importante sottolineare che le emocolture devono essere eseguite nel paziente febbrile il più precocemente possibile. La situazione ottimale è che esse vengano direttamente effettuate al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, prima di iniziare ogni eventuale terapia antibiotica poiché la sensibilità di questa indagine diminuisce drammaticamente dopo anche una singola dose di antibiotico. Oltre alla definizione dell'agente eziologico, le emocolture permettono la valutazione della sua sensibilità agli antibiotici, consentendo una eventuale de-escalation della terapia antimicrobica.

È necessario che la venipuntura sia preceduta da un'accurata disinfezione con clorexidina 2%, lasciata agire per almeno 30 secondi - 1 minuto.

Dovranno sempre essere eseguiti più set emocolturali, intendendosi con set una coppia di brodi per aerobi e anaerobi che devono essere insemnati con la stessa quantità di sangue (in genere 5-8 ml di sangue per flacone). Sono ottimali tre set, mai meno di due, sia per permettere la raccolta di un adeguato volume di sangue (30-60 ml complessivi ripartiti fra i 4-6 flaconi), che per differenziare microrganismi contaminanti da veri patogeni⁽¹²⁾. A questo riguardo, è importante notare che solo se lo "stesso" stafilococco coagulasi negativo (SCN) viene isolato da più set emocolturali (si definisce "stesso" quel microrganismo che ha la stessa identificazione, ad es. *Staphylococcus epidermidis*, e lo stesso antibiogramma) può essere considerato un vero patogeno e non un contaminante, dovuto, ad esempio, a manovre non corrette di disinfezione cutanea⁽¹³⁾.

Se il paziente è portatore di un accesso venoso centrale (CVC), è essenziale ricordare che il valore predittivo positivo dell'analisi è accettabile (specialmente se si tratta di isolamenti di stafilococchi coagulasi negativi), solo se vengono raccolti campioni sia da vena periferica che da CVC. In questo caso, lo stesso microrganismo isolato da vaso centrale e da vena periferica è sicuramente agente eziologico di sepsi. Se il microrganismo viene isolato solo dalla vena periferica e si tratta di uno SCN, di un corinebatterio o di un propionibatterio, è verosimile si tratti di un contaminante. Se il microrganismo viene isolato solo dal vaso centrale e si tratta di uno SCN è invece verosimile si tratti di un batterio che ha colonizzato il catetere e che causa batteriemie transitorie; dovrà quindi essere valutato se mantenere in sede il catetere o rimuoverlo. È interes-

sante rilevare che, se entrambe le emocolture fossero raccolte solo dal CVC, anche in presenza in tutte e due i set dello stesso SCN la significatività dei due isolati (cioè la possibilità che questo microrganismo sia causa della sepsi e non un semplice colonizzante il catetere) è di circa il 50% (come giocare a testa o croce...)⁽¹⁴⁾.

La raccolta di emocolture da CVC e da vena periferica permette altresì di poter diagnosticare se la sepsi è a partenza dal CVC. Per fare ciò, è necessaria la valutazione del timing di positivizzazione. Dopo aver eseguito due prelievi da CVC e da vena periferica (VP), meglio se ripetuti a distanza di 15-30 minuti, si inoculano i brodi per aerobi-anaerobi con la stessa quantità di sangue (es. 8 cc per brodo aerobi-anaerobi da CVC e 8 cc per brodo aerobi-anaerobi da VP) e si inviano immediatamente in laboratorio. Se le emocolture da CVC e da VP sono positive per lo stesso microrganismo e quelle da CVC si sono positivizzate almeno due ore prima di quelle da VP, è verosimile che la sepsi sia a partenza dal catetere^(12,15). Se si rimuove il CVC, è opportuno inviarne la punta in laboratorio; essa deve essere coltivata con metodo quantitativo. Le colture dei terreni liquidi in cui è stata posta la punta del catetere non sono accettabili, non potendosi valutare correttamente la carica microbica di partenza⁽¹⁶⁾.

Dopo aver raccolto le emocolture, occorre inviarle immediatamente al laboratorio e iniziare una terapia antibiotica empirica (a largo spettro, basata sulla realtà epidemiologica e sulla presunta porta di ingresso del microrganismo). A questo riguardo, è importante che, all'atto dell'accesso del paziente, il clinico predisponga anche accertamenti microbiologici mirati sulla possibile sede primaria di infezione, se individuata: potranno quindi essere eseguite laddove necessario, urino-cultura, rachicentesi, ricerca degli antigeni urinari per legionella e pneumococco, ecc.

Il microbiologo deve riferire al clinico i risultati preliminari dell'emocoltura il più tempestivamente possibile, anche se con riscontri preliminari: dovrà essere comunicato il Gram di un'emocoltura positivizzata (ad esempio, segnalando la presenza di bacilli Gram negativi, o cocci Gram positivi), come pure l'eventuale esito di test supplementari (esecuzione di metodiche molecolari di identificazione su flacone, piuttosto che risultati della spettrometria di massa). Una stretta embricazione fra il microbiologo clinico e il medico che ha in carico il paziente è essenziale per migliorare l'outcome.

Le polmoniti

Nel presente articolo si prenderanno in considerazione solo le polmoniti acquisite in comunità (community-acquired pneumonia - CAP): le polmoniti nosocomiali, spesso associate a ventilazione, prevedono un approccio multidisciplinare e la diagnostica ad esse correlate è complessa e non rientra negli ambiti della presente trattazione.

In un recente articolo di Di Yacovo et al. è stato documentato che le CAP nel soggetto diabetico si presentano all'esordio con quadri di maggiore gravità, ma la mortalità tra i due gruppi in esame (soggetti con o senza diabete) non differisce significativamente. Lo spettro di patogeni in causa è simile per le due popolazioni di soggetti e il pneumococco è l'agente eziologico più frequentemente in causa⁽¹⁷⁾.

La diagnosi di CAP nel paziente diabetico non differisce in modo sostanziale da quella del paziente senza diabete. È utile in tal senso rifarsi alle linee guida pubblicate recentemente^(18,19). In particolare, è da sottolineare che nel paziente con forme moderate o lievi, gli accertamenti microbiologici non sono strettamente necessari. Lo divengono invece nel paziente con polmonite severa, che richiede l'ospedalizzazione. In questi soggetti è sempre necessaria l'esecuzione di emocolture, secondo le modalità sopra descritte. È sempre indicata l'esecuzione degli antigeni urinari per *Legionella pneumophila* (i kit in commercio rilevano il sierogruppo 1) e, soprattutto, per *Streptococcus pneumoniae*. Una legionellosi può essere sospettata in caso di polmoniti gravi, specialmente dopo recenti viaggi (trasmissione attraverso impianti di condizionamento dell'aria).

La coltura dell'escreato non ha un valore assoluto *per se*, potendosi riscontrare anche microrganismi commensali del tratto respiratorio, ma può fornire risultati utili se accompagnata dall'esecuzione di una colorazione di Gram che dimostri da un lato l'idoneità del campione (non dovrebbero essere processati campioni salivari), dall'altro una flora microbica predominante e rappresentativa. I risultati dell'esame colturale dovranno essere congruenti con quanto rilevato all'esame microscopico diretto.

Qualora sia presente un essudato pleurico, a seconda della gravità del paziente potrà essere presa in considerazione l'esecuzione di una toracentesi (nel qual caso è importante inviare al laboratorio una quantità sufficiente di materiale, possibilmente nella siringa di prelievo, richiedendo in caso di sospetto clinico anche indagini per la ricerca di micobatteri tubercolari), oppure di indagini più invasive, quali un lavaggio bronco-alveolare o un brushing bronchiale con spazzola di Wimberly. In questi due ultimi casi è opportuno prendere accordi con il laboratorio perché queste indagini richiedono un'analisi quantitativa con conta delle colonie e si avvantaggiano, anch'esse, dalla valutazione preliminare dell'esame microscopico diretto. In pratica, per quantitativi superiori a 10 ml, occorre centrifugare il campione, scartare tutto il materiale lasciando 0.5 ml di pellet, risospendere il materiale nel liquido residuo. A questo punto si osserva il vetrino al microscopio ottico valutando il numero di cellule squamose o bronchiali: se il campione presenta meno dell'1% di tali cellule si considera idoneo. Il risultato di tale indagine deve essere riportato sul referto finale, nelle note. Sui campioni idonei deve essere valutata la presenza di cellule parassitate o con microrga-

nismi adesi alle membrane cellulari in percentuale superiore al 5% del totale⁽²⁰⁾.

In pazienti con CAP le indagini sierologiche (ad esempio per micoplasmi o clamidie) hanno valore pressoché esclusivamente epidemiologico.

È possibile che in un prossimo futuro la diagnostica microbiologica di queste infezioni possa avvalersi anche di tecniche molecolari, al momento impiegate nella diagnostica virologica (influenza, virus respiratorio sinciziale). Il limite di queste tecniche è che il riscontro del genoma di un microrganismo non è *per se* indice di infezione, ma può per contro rappresentare solo una condizione di commensalismo.

Relativamente alla terapia delle CAP, essa è ampiamente descritta nelle linee guida sopra riportate^(18,19) e si basa, nelle forme non complicate, dell'associazione fra cefalosporina di III generazione e macrolide o di fluorochinoloni respiratori.

Infezioni del piede diabetico

Le infezioni del piede diabetico sono gli eventi infettivi che più frequentemente complicano il decorso della vita di questi pazienti; la loro gestione non è scevra da complessità sia dal punto di vista diagnostico, che da quello terapeutico.

Dal punto di vista epidemiologico possono esistere importanti differenze fra le varie casistiche. Il motivo di tale variabilità è relativo alla fase preanalitica di raccolta dei campioni per la diagnosi. Sebbene sia universalmente riconosciuta la maggiore sensibilità e specificità dei campioni profondi (agobiopsie o biopsie), alcuni studi continuano a considerare gli isolamenti da tamponi superficiali come significativi. Per questo, in alcuni lavori viene ascritto un ruolo patogeno significativo agli stafilococchi coagulasi negativi, che per contro non vengono considerati in altre pubblicazioni^(21,22). Più in generale, questo tipo di infezioni riconoscono come agenti eziologici Gram positivi quali stafilococco aureo, streptococchi beta-emolitici, enterococchi e fra i Gram negativi enterobatteri e *Pseudomonas aeruginosa*. Più difficile da stabilire il ruolo di altri microrganismi, quali corinebatteri, stafilococchi coagulasi negativi, Pseudomonadaceae diverse da *Pseudomonas aeruginosa* (ad esempio, *Stenotrophomonas maltophilia*) il cui significato eziologico può aversi solo dopo ripetuti isolamenti in coltura pura. Ancora difficile da valutare epidemiologicamente il ruolo degli anaerobi, perché spesso non correttamente ricercati dal punto di vista microbiologico. In un lavoro di Citron et al. relativo alle infezioni moderate-severe, l'84% di esse sono risultate polimicrobiche, nel 53% isolandosi soli aerobi e nel 47% una flora mista aerobia-anaerobia. In questo lavoro, fra gli anaerobi la quota più rilevante era rappresentata da peptococchi, peptostreptococchi, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. e *Bacteroides fragilis*. I ceppi multiresistenti (stafilococchi aurei resistenti alla meticillina - SAMR, *Pseudomo-*

nas aeruginosa resistente a più classi antibiotiche) erano più spesso coinfectanti e non isolati in monoflora⁽²³⁾.

Il ruolo dei lieviti è assai controverso e varia grandemente a seconda delle casistiche; occorre anche qui tenere presente che il ruolo patogeno è accertato solo da isolamenti ripetuti, poiché un singolo isolamento può rappresentare una colonizzazione.

La progressiva diffusione di ceppi multiresistenti rappresenta oggi un problema maggiore di sanità pubblica. In un lavoro di Lipsky et al. sulle infezioni del piede diabetico veniva sottolineato come nel corso degli anni si fosse assistito a un progressivo aumento dei ceppi di SAMR (30-50%). Tali isolamenti apparivano correlati con uno stato di colonizzazione a livello nasale del paziente, ma non con fattori di rischio altrimenti noti, quali pregresse ospedalizzazioni e abuso di antibiotici. Tali fattori di rischio risultavano invece correlati con un aumento nella frequenza di isolamenti di Gram negativi multiresistenti⁽²⁴⁾. Nell'ambito della diffusione di SAMR, sono peraltro ben descritte notevoli variazioni fra centro e centro.

Linee guida per la diagnosi e il trattamento delle infezioni del piede diabetico sono state recentemente proposte dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁽²⁵⁾. In esse viene chiaramente specificato che a orientare la diagnostica microbiologica deve essere la clinica del paziente. In particolare, è necessario utilizzare sistemi classificativi di gravità (es PEDIS Grade o IDSA Infection Severity ...), che peraltro andrebbero specificati nella richiesta per il microbiologo.

In mancanza di segni o sintomi di infezione (grado 1), oppure in presenza di infezione (grado 2) senza una terapia antibiotica recente, gli accertamenti microbiologici non andrebbero eseguiti. Potrebbe essere utile, in questi pazienti, eseguire un tampone nasale per la ricerca di stafilococco aureo; se isolato, il paziente potrebbe essere bonificato con l'utilizzo di mupirocina.

In presenza di infezione (grado 2) con terapia antibiotica recente, oppure di infezioni moderate o severe (gradi 3 e 4), sono invece indicate le indagini microbiologiche.

La microbiologia del piede diabetico, come detto, non è semplice, primariamente per le difficoltà di una corretta raccolta dei campioni da inviare al laboratorio. È indispensabile che la ferita venga adeguatamente pulita. L'esecuzione di tamponi superficiali non è consigliabile e, in particolare, non sono accettabili per l'analisi microbiologica tamponi da lesioni non curettate e, soprattutto, tamponi eseguiti da tramiti fistolosi. Il rischio è quello di isolare microrganismi commensali che, se trattati, comportano un eccessivo abuso di antibiotici. Le indagini a maggiore sensibilità sono relative a prelievi tissutali, che devono sempre essere eseguiti tramite biopsia o curettaggio.

I tamponi superficiali diagnosticano correttamente il 75% delle infezioni di cute e tessuti molli e solo il 30% dei patogeni causa di osteomielite. Se eseguiti, dovrebbe essere seminati con la metodica dei quattro quadranti e refertati semiquantitativamente⁽²⁶⁾. I tam-

poni devono pervenire in laboratorio più rapidamente possibile. Se il terreno di conservazione è idoneo ed è trascorso solo breve tempo dal prelievo, i tamponi così raccolti possono essere seminati anche in anaerobiosi.

La metodica più adeguata di prelievo prevede il curettaggio o lo scraping del tessuto alla base dell'ulcera con l'utilizzo di una curette o una lama da bisturi sterile. Questi prelievi hanno una sensibilità maggiore rispetto a quelli eseguiti con tamponi.

Altre metodiche accettabili per il prelievo sono l'aspirazione mediante ago sterile e siringa di secrezioni purulente della ferita, specialmente nelle zone di diffusione dell'infezione, oppure l'utilizzo di cateteri venosi da introdursi in tramiti fistolosi (previa disinfezione della cute circostante) con successivo lavaggio con fisiologica e riaspirazione del materiale. In questo caso è opportuno inviare al laboratorio la siringa con il liquido aspirato per coltura per aerobi e anaerobi.

In caso di osteomielite si può procedere con agobiopsie o con punch biptico (o biopsia ossea). In caso di agobiopsia bisogna scaricare il frustolo raccolto in una provetta sterile con tappo a vite, aggiungendo una goccia di fisiologica (senza eccedere per non diluire troppo la carica e rendere difficoltosa la raccolta del campione). La biopsia ossea prevede la raccolta del materiale (cubetto di 0,5 cm di lato) in una provetta sterile con tappo a vite, aggiungendo una goccia di fisiologica (come sopra). In entrambi i casi, il materiale deve pervenire in laboratorio più rapidamente possibile: se è trascorso solo breve tempo dal prelievo, è possibile eseguire la semina anche in anaerobiosi.

Qualora per qualsiasi motivo i campioni non possano essere recapitati in laboratorio in un tempo congruo, è possibile utilizzare sistemi del commercio (terreni di conservazione per aerobi e anaerobi).

Bisogna sempre rammentare che, nel sospetto di osteomielite, è assolutamente necessario inviare campioni anche in Anatomia Patologica, al fine di evidenziare istologicamente segni di osteomielite.

La facilità interpretativa della fase post-analitica è direttamente proporzionale all'accuratezza e all'appropriatezza della fase pre-analitica di raccolta del campione. Qualora si debba interpretare il risultato di tamponi superficiali, la presenza di più di tre microrganismi deve essere refertata come flora polimicrobica. Gli SCN e i corinebatteri non in monoflora devono essere segnalati senza identificazione di specie, né antibiogramma, invitando il clinico a ripetere il prelievo segnalando la presenza di questi germi nel prelievo precedente. Per le agobiopsie o i materiali biptici, più di tre microrganismi devono essere refertati come flora polimicrobica, mentre per tre o meno isolati vanno eseguiti identificazione e antibiogramma.

La terapia delle infezioni del piede diabetico è ben codificata dall'IDSA⁽²⁵⁾. In breve, per le infezioni di grado 1, che hanno come eziologia più frequente i Gram positivi, è consigliato somministrare per os beta-lattamine coniugate, oppure i fluorochinoloni. Alterna-

tive, attive anche su MRSA, sono vecchie molecole quali tetracicline e cotrimoxazolo. In questo caso la gestione del paziente può essere domiciliare e la durata del trattamento va dai 7-14 giorni sino alle 4 settimane in forme a lenta risoluzione.

Nelle infezioni di grado 2 o 3 possono essere in causa differenti microrganismi. La terapia deve essere orientata sull'isolamento microbiologico e sui test di sensibilità. Se sono isolati stafilococchi aurei meticillino sensibili, possono essere utilizzate beta-lattamine coniugate (efficaci anche su anaerobi). Se vengono isolati Gram negativi possono essere utili le cefalosporine di III generazione. In caso di infezioni miste, possono essere utili fluorochinoloni (se attivi) oppure tigeclina, attiva anche su MRSA. È possibile l'utilizzo di carbapenemici, vancomicina e piperacillina/tazobactam se sono coinvolti microrganismi multiresistenti. Occorre iniziare la terapia parenterale, con shift alla via orale appena possibile valutando la possibile gestione domiciliare. La durata del trattamento va dai 7-21 giorni (2-4 settimane nelle infezioni più gravi), sino alle 6 settimane in forme a lenta risoluzione o alla risoluzione clinica nelle forme più impegnative.

Infine, anche per quanto riguarda l'osteomielite la terapia deve essere orientata sull'isolamento microbiologico e sui test di sensibilità. La durata del trattamento è variabile: da 2-5 giorni in caso di amputazione, a 1-3 settimane in presenza residua di tessuti molli (no osso), alle 4-6 settimane in presenza di revisione estesa con residui ossei, oltre i 3 mesi se in opzione chirurgica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev* 28 Suppl 1: 46-53; 2012.
- Chang CW, Kok VC, Tseng TC, et al. Diabetic patients with severe sepsis admitted to intensive care unit do not fare worse than non-diabetic patients: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 7: e50729; 2012.
- Yende S, van der Poll T. Diabetes and sepsis outcomes - it is not all bad news. *Crit Care* 13: 117; 2009.
- Esper AM, Moss M, Martin GS. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care* 13: R18; 2009.
- Schuetz P, Jones AE, Howell MD, et al. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 58: 438-44; 2011.
- Peralta G, Sanchez MB, Roiz MP, et al. Diabetes does not affect outcome in patients with Enterobacteriaceae bacteremia. *BMC Infect Dis* 9: 94; 2009.
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 30: 2251-7; 2007.
- Kofteridis DP, Papadimitraki E, Mantadakakis E, et al. Effect of diabetes mellitus on the clinical and microbiological features of hospitalized elderly patients with acute pyelonephritis. *J Am Geriatr Soc* 57: 2125-8; 2009.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 26: 1042-59; 1998.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39: 165-228; 2013.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1589-96; 2006.
- Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 5: 35-53; 1983.
- Kim SD, McDonald LC, Jarvis WR, et al. Determining the significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures at a community hospital: a role for species and strain identification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 213-7; 2000.
- Tokars JI. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 39: 333-41; 2004.
- Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 36: 105-9; 1998.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49: 1-45; 2009.
- Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 92: 42-50; 2013.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 17 Suppl 6: E1-59; 2011.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 Suppl 2: S27-72; 2007.
- Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 231-40; 1995.
- Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 34: 87-95; 2008.
- Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 9: 214-6; 2011.
- Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, et al. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 45: 2819-28; 2007.
- Lipsky BA. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 24 Suppl 1: S66-71; 2008.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54: e132-73; 2012.
- Nelson EA, O'Meara S, Golder S, et al. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 23: 348-59; 2006.

Il punto sul rischio infettivo nel diabete



M.C. Ponziani

mchantal.ponziani@gmail.com

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU Maggiore della Carità di Novara

Parole chiave: Sistema immunitario, Complicanze, Iperglicemia, Mortalità, Diabete mellito

Key words: Immune dysfunction, Diabetes complications, Hyperglycemia, Mortality

Il Giornale di AMD, 2013; 16:239-244

Riassunto

Le patologie infettive sono più frequenti e più serie in soggetti affetti da diabete mellito. I pazienti diabetici presentano disfunzioni del sistema immunitario (che coinvolgono sia l'immunità cellulo-mediata sia l'immunità umorale), complicazioni e comorbidità (come neuropatia periferica, micro e macroangiopatia, neuropatia autonoma responsabile di alterazioni della motilità gastro-enterica e urinaria) che aumentano il rischio infettivo. Le infezioni possono riguardare qualsiasi organo. Il diabete influenza decorso / esito delle infezioni ed efficacia della terapia comportando un aumento della mortalità (come accade ad esempio nella polmonite e nella tubercolosi) e una minore risposta ad alcuni regimi terapeutici (ad esempio alla terapia eradicante per *H. pylori*).

Summary

Infectious diseases are more frequent and serious in patients with diabetes mellitus. Diabetic patients have immune dysfunction, involving cell-mediated and humoral immunity, and comorbidity/complications (such as peripheral neuropathy, micro-macroangiopathy, gastrointestinal and urinary dysmotility) which increase the risk of infections. The infections can affect all organs. Furthermore diabetes influences the outcomes (such as mortality following pneumonia or tuberculosis) and the effectiveness of therapeutic regimens (such as eradication regimens for *H. pylori*).

È convinzione dei clinici che il diabete si associ a un aumento del rischio infettivo. Gli studi in vitro hanno dimostrato alterazioni della funzione dei neutrofili, dei sistemi antiossidanti e dell'immunità umorale. Alcune rare infezioni, come l'otite esterna maligna e la mucormicosi rinocerebrale, sono pressoché esclusive del diabete. Peraltro non sono molti gli studi che hanno quantificato il rischio infettivo nel diabete. In un ampio studio retrospettivo di coorte, effettuato nello stato canadese dell'Ontario utilizzando dati amministrativi relativi all'intera popolazione residente, è stato osservato che quasi la metà dei soggetti diabetici aveva una ospedalizzazione o una visita medica per patologia infettiva per ogni coorte anno. Il risk ratio dei diabetici versus i non diabetici era 1.21 (99% CI 1.20-1.22). Il rischio della sola ospedalizzazione era persino più alto e

pari a 2.17 (99% CI 2.10-2.23). Un'analisi secondaria ha evidenziato un aumento del risk ratio per infezioni classicamente correlate al diabete come l'osteomielite e la pielonefrite e per infezioni correlate alle comorbidità come le patologie delle vie biliari associate all'obesità. Le uniche infezioni nei confronti delle quali era documentato un effetto protettivo del diabete erano le infezioni dell'apparato genitale maschile per probabile minor rischio di contagio⁽¹⁾.

Disfunzione immunitaria nel diabete

Nei soggetti diabetici si riscontrano alterazioni sia dell'immunità umorale sia dell'immunità cellulo-mediata. È stata descritta una riduzione nelle concentrazioni plasmatiche della componente C4 del complemento. In uno studio condotto su 86 pazienti con diabete mellito di tipo 1 il 26% presentava una ridotta concentrazione di C4. La ridotta concentrazione di C4 non sembra essere dovuta a consumo. Poiché gemelli monozigoti non diabetici presentano basse concentrazioni di C4 e il gene che codifica per il C4 è linked con DR3 e DR4 (espressi nel 95% dei diabetici caucasici) si ipotizza che questa riduzione del C4 possa essere un fenomeno ereditario⁽²⁾. Una riduzione significativa della chemiotassi è stata osservata in polimorfo nucleati (PMN) di diabetici⁽³⁾. Peraltro i dati della letteratura scientifica non sono concordanti. In altri studi non sono state dimostrate alterazioni (ad esempio la funzione dei PMN non è alterata nelle donne con batteriuria asintomatica rispetto ai controlli sani)⁽⁴⁾. In vitro è stato osservato che l'esposizione dei PMN a glucosio o a insulina non altera la chemiotassi, che però migliora se le cellule sono esposte contemporaneamente a insulina + glucosio. Molte funzioni dei PMN sono energia-dipendenti ed è possibile che l'insulina sia necessaria per favorire l'ingresso del glucosio nei PMN e questo spieghi il miglioramento della chemiotassi⁽⁵⁾. I dati relativi all'aderenza dei PMN in assenza di stimolazione sono conflittuali, mentre non sono state dimostrate alterazioni dopo stimolazione^(3,6). La fagocitosi dei PMN è stata dimostrata ridotta in alcuni studi e normale in altri. In generale si è osservata una compromissione della fagocitosi inversamente correlata al va-

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

lore di HBAIc. La riduzione della fagocitosi migliora ottimizzando il compenso glicemico (in uno studio dopo 36 ore di normoglicemia la fagocitosi risultava migliorata ma non normalizzata)^(3,5,7,8). La valutazione del potenziale ossidativo dei PMN mediante chemiluminescenza (produzione di radicali liberi nelle fasi precoci della fagocitosi correlata con l'attività antimicrobica e misura della capacità di fagocitosi) risulta basalmente più elevata, ma ridotta dopo stimolazione^(3,8,9). Sebbene i dati relativi all'attività battericida dei PMN siano ancora contraddittori, sembra prevalere l'ipotesi si può affermare che l'attività battericida dei PMN dei diabetici è ridotta. Peraltro è probabile che vi siano differenze legate sia ai pazienti sia agli agenti antimicrobici (es. gli studi hanno documentato una compromissione dell'attività battericida verso lo *S. aureus* e non verso la *C. albicans*; la correlazione con i livelli glicemici non è stata osservata in alcuni studi, mentre in altri è stato osservato un miglioramento dopo normalizzazione dei valori glicemici)^(4,8,10). Sia la chemiotassi sia la fagocitosi sono compromesse nei monociti e dal momento che, in vitro, l'esposizione a plasma di soggetti sani non migliora la capacità di fagocitosi dei monociti diabetici si può ipotizzare che si tratti di un difetto intrinseco. Sono state dimostrate alterazioni nel contenuto di acido sialico e di galattosio nella mucosa buccale di soggetti gravemente malati rispetto ai soggetti sani. Cambiamenti nella composizione dei siti di aderenza potrebbero favorire un aumento della stessa dei microorganismi (ad es, Gram negativi nelle vie respiratorie di tali soggetti). Nei diabetici è stata dimostrata un'aumentata aderenza della *Candida* alle cellule buccali, che però non correla con durata di malattia e compenso glicemico e dell'*E. Coli* alle cellule uroepiteliali⁽¹¹⁻¹³⁾. In assenza di stimolazione le concentrazioni di TNF α , IL 6 e IL 8 nei PMN sono aumentate. In risposta alla stimolazione con lipopolisaccaridi i PMN dei diabetici presentano una ridotta secrezione di citochine infiammatorie. Poiché né l'insulina né il glucosio sembrano esercitare in vitro effetti sulla produzione di citochine in monociti isolati s'ipotizza che la diminuita produzione dopo stimolazione sia un difetto intrinseco delle cellule diabetiche. È possibile che gli elevati valori basali di citochine infiammatorie determinino l'induzione di una tolleranza alla stimolazione con conseguente minore secrezione dopo stimolazione. In effetti, l'esposizione di PMN di soggetti non diabetici a differenti concentrazioni di glucosio induce un comportamento simile a quello delle cellule dei diabetici (elevata produzione basale di citochine, ma risposta compromessa allo stimolo). Nel determinare un aumento della secrezione basale di citochine sembrano giocare un ruolo gli AGEs.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ La glicazione delle immunoglobuline è stata osservata nei diabetici contemporaneamente all'aumento della HBAIc e questo potrebbe compromettere la funzione degli anticorpi. Peraltro la rilevanza clinica di quest'osservazione non è chiara. Infatti, la risposta anticorpale alle vaccinazioni e alle più comuni infezioni è adeguata⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Infezioni vie respiratorie e diabete

Numerosi studi di coorte hanno osservato come il diabete rappresenti un fattore di rischio per polmonite con un RR compreso tra 1.3 e 1.75⁽²¹⁾. Uno studio, condotto in un Ospedale Universitario in Spagna, ha prospetticamente valutato in un periodo di cinque anni le caratteristiche cliniche e radiologiche, gli agenti eziologici e gli outcomes di 660 casi di polmonite comunitaria. I dati dei 100 pazienti diabetici sono stati confrontati con i rimanenti soggetti. I diabetici erano significativamente più anziani e con maggiore gravità della polmonite secondo la classificazione prognostica (pneumonia gravity index, che prende in considerazione età, sesso, comorbidità, EGA, ematocrito, febbre, glicemia, frequenza cardiaca e respiratoria). Il diabete era associato con sviluppo di soffiatura pleurica, più frequente ospedalizzazione e aumentata mortalità. Al contrario non si osservava una differenza riguardo agli agenti eziologici, alla batteriemia e all'empima. Nel sottogruppo di diabetici la mortalità era associata con la presenza di infiltrato multilobare e con alcune complicanze del diabete (nefropatia e vasculopatia), mentre non si evidenziava correlazione con età, sesso, durata di malattia, glicemia ed emoglobina glicata all'ingresso, insulinoterapia durante la polmonite. Gli autori concludevano che gli outcomes avversi della polmonite nel diabete fossero attribuibili a fattori legati alla malattia diabetica e non a ragioni microbiologiche⁽²²⁾. A proposito della correlazione tra diabete e mortalità per polmonite i dati della Letteratura rimangono controversi. Una metanalisi del 1996 aveva rilevato una mortalità relativa di 1.3 nei diabetici rispetto ai non diabetici⁽²³⁾. In uno studio di coorte danese il diabete è risultato un chiaro marker di mortalità per polmonite. Il rischio di mortalità conferito dal diabete appare essere maggiore nelle fasi iniziali dell'infezione ma persiste fino a 90 giorni. Livelli di glicemia superiori a 14mmol/l nei diabetici e a 6.1 mmol/l nei non diabetici sono risultati predittivi di aumento della mortalità. Il ruolo della glicemia all'ingresso come fattore prognostico per diabetici e non diabetici è confermato anche da altri studi^(24,25).

Nell'ambito delle infezioni respiratorie resta controverso se il diabete rappresenti un fattore di rischio per infezione pneumococcica invasiva come suggerirebbero le indicazioni relative alla vaccinazione pneumococcica⁽²⁶⁾. In uno studio caso-controllo condotto su 228 soggetti immunocompetenti con infezione pneumococcica invasiva la prevalenza di diabete (riferita dal paziente) era 10% nei casi e 4% nei controlli con un OD 2.5 (95% CI 1.2-5.1). Peraltro dopo correzione per alcuni fattori (sesso, età, comorbidità) l'associazione non rimaneva significativa⁽²⁷⁾. Aiuta a fare chiarezza sull'argomento uno studio di popolazione caso-controllo condotto in Danimarca. Lo studio ha incluso 598 casi di soggetti ospedalizzati per la prima volta per batteriemia pneumococcica comunitaria tra il 1992 e il

2001. Lo studio ha evidenziato un aumento di 1.5 del rischio per batteriemia pneumococcica in soggetti con diabete. La batteriemia pneumococcica è probabilmente un reperto molto frequente nella polmonite pneumococcica, ma la sua individuazione dipende dalla tempestività di ricovero e dal timing dell'esame colturale. Non si può escludere che i medici possano essere più allertati verso i pazienti diabetici (maggiore ospedalizzazione e maggiore richiesta di esame colturale). Tuttavia in un altro studio si era evidenziato che l'intensità della batteriemia al ricovero era sovrapponibile tra soggetti diabetici e non diabetici e che i livelli di proteina C e la severità della sepsi erano persino maggiori tra i pazienti diabetici suggerendo che non ci fosse una tendenza ad una eccessiva "attenzione" verso il paziente diabetico^(28,29).

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra diabete e sviluppo di tubercolosi⁽³⁰⁾. Una recente revisione sistematica di studi di coorte ha indicato un rischio di sviluppare la tubercolosi circa tre volte superiore in presenza di diabete. L'aumento più significativo del rischio si osservava nei soggetti più giovani, in paesi ad elevata incidenza di tubercolosi e nella popolazione non nord-americana. Considerando una stima di 180 milioni di diabetici nel mondo è evidente che il diabete può esercitare un contributo sostanziale nell'epidemia di tubercolosi. Ad esempio se ipotizziamo che il RR di tubercolosi nel diabete sia 3 e che in Messico la prevalenza del diabete sia 6% possiamo concludere che il diabete renda conto del 67% dei casi di TB attiva tra i diabetici e del 11% dei casi nella popolazione generale. I dati sono ancor più significativi in India, dove il diabete potrebbe rendere conto del 80, 5% dei casi di tubercolosi tra i diabetici e del 14,8% nella popolazione generale⁽³¹⁾. Il diabete è associato con un aumento del rischio di fallimento e di morte durante il trattamento della tubercolosi. I diabetici hanno un RR per l'outcome combinato fallimento terapeutico e morte di 1.69 (95% CI, 1.36 to 2.12). Il diabete è anche associato con un aumento del rischio di recidiva (RR, 3.89; 95% CI, 2.43 to 6.23). Non è stato documentato un aumento del rischio di tubercolosi ricorrente con ceppi resistenti ai farmaci nelle persone con diabete. Gli studi riguardanti la negativizzazione dell'escreato dopo due o tre mesi di terapia hanno dato risultati controversi con un rischio relativo compreso tra 0.79 to 3.25. Complessivamente gli studi sottolineano la necessità di un approccio diagnostico e terapeutico attento ed aggressivo al paziente diabetico con tubercolosi⁽³²⁾.

Infezioni vie urinarie

La batteriuria asintomatica (ASB) e le infezioni delle vie urinarie (UTIs) sono molto frequenti in soggetti diabetici e possono presentare rilevante gravità clinica e serie complicanze. Non è stata riscontrata alcuna differenza nei batteri responsabili, che mostrano la stessa virulenza e resistenza agli agenti antimicrobici ri-

scontrata nei non diabetici. In vitro la crescita batterica aumenta in presenza di glucosio nel medium di coltura, ma in vivo non è stato possibile dimostrare che la glicosuria sia un fattore di rischio per ASB o per sviluppo di UTIs. Dal punto di vista immunologico l'unica anomalia riscontrata in donne diabetiche con ASB è stata una ridotta concentrazione urinaria di citochine e leucociti rispetto a donne non diabetiche con ASB. È stato infine, osservato che E. Coli, che esprimono fimbrie di tipo 1 (marker di virulenza) aderiscono meglio alle cellule uroepiteliali di donne diabetiche. L'aumentata aderenza di E. Coli alle cellule uroepiteliali correla con il valore di HbA1c. Il recettore delle cellule uroepiteliali è una glicoproteina e quindi si può ipotizzare che la glicosilazione di questo recettore possa aumentare l'aderenza di E. Coli e quindi l'incidenza di UTIs^(4,33-35).

La pielonefrite acuta è 4-5 volte più comune e presenta un quadro clinico simile a quello dei soggetti non diabetici tranne per il più frequente coinvolgimento bilaterale e per la maggiore frequenza di complicanze (ascessi renali o perinefrici, PN enfisematosa, necrosi papillare). Nei soggetti diabetici sono più frequenti le infezioni fungine delle vie urinarie in particolare da Candida. Non è facile distinguere tra infezione e colonizzazione, ma la presenza di piuria è generalmente il carattere distintivo. La cistite e la pielonefrite enfisematose sono due condizioni riscontrate prevalentemente nei diabetici. Sono causate principalmente da E. Coli e Proteus e caratterizzate dall'accumulo di gas nella vescica e nelle vie urinarie⁽³⁶⁾.

Dal punto di vista terapeutico la strategia non differisce tra diabetici e non diabetici per la scelta dei farmaci. Circa la durata del trattamento, pur in assenza di trial randomizzati, si consiglia di considerare sempre i diabetici come affetti da UTIs complicate e protrarre il trattamento per 7-14 giorni⁽³³⁾.

Infezioni da H. Pylori

La relazione tra DM e infezione da H. Pylori è controversa. Molti studi hanno documentato un'elevata prevalenza dell'infezione sia nel DM1 sia nel DM2, correlata con durata di malattia, neuropatia autonoma, BMI, pressione arteriosa e livelli di HbA1c. Altri studi non hanno documentato differenze di prevalenza tra diabetici e non diabetici e nessuna correlazione con le complicanze della malattia. Interessante l'ipotesi che la presenza di microangiopatia a livello della mucosa gastrica possa creare un ambiente sfavorevole per la colonizzazione da parte del H. Pylori. Tutti gli studi concordano nel sottolineare una minore efficacia della terapia eradicante e un tasso particolarmente elevato di re-infezioni soprattutto nel DM2 rispetto alla popolazione generale. La minore efficacia della terapia eradicante potrebbe essere dovuta a cambiamenti nella microvascolarizzazione gastrica con conseguente ridotto assorbimento degli antibiotici oppure a un più frequente uso di terapia antibiotica nei diabetici con

selezione di ceppi di HP resistenti. I soggetti con diabete di tipo 1 raggiungono un minore tasso di eradicazione in corso di triplice terapia standard rispetto ai soggetti di tipo 2. Infine è stato riportato un aumento del fabbisogno insulinico in bambini affetti da DM1 e *H pylori*⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Epatite C e diabete

Gli studi epidemiologici indicano una associazione tra diabete e infezione da virus dell'epatite C. Dopo correzione per fattori confondenti uno studio condotto in USA ha documentato come i soggetti HCV + presentassero un rischio 3.77 volte maggiore di essere diabetici. In uno studio condotto in Pakistan la HCV sieropositività è risultata 13.7% nel DM2 vs 4,9% in assenza di diabete⁽⁴⁰⁾. Le attuali conoscenze su come l'infezione cronica da HCV possa indurre il diabete sono incomplete, ma sembrano indicare un doppio ruolo diretto ed indiretto del virus. Il virus dell'epatite C può causare insulino-resistenza attraverso le sue proteine. Il potenziale difetto nel segnale insulinico è stato studiato su biopsie epatiche di soggetti non obesi non diabetici con infezione da HCV. Biopsie epatiche ottenute da 52 soggetti affetti da HCV e 10 soggetti non affetti sono state esposte in vitro all'insulina per valutare la corretta attivazione del segnale insulinico. I soggetti con infezione HCV presentavano una concentrazione 2-3 volte superiore di recettori insulinici (IR) e di IRS 1 (insulin receptor substrate). Al contrario la fosforilazione insulino-mediata in tirosina di IRS 1 risultava diminuita di 2 volte nei soggetti infetti. La ridotta fosforilazione si accompagnava a una diminuzione di 3-4 volte dell'associazione IRS1/PI3K (fosfatidilinositol 3chinasi) e di 2.5 volte dell'attività enzimatica della PI3K. Non si osservava alcuna alterazione della fosforilazione della MAPK. Da queste osservazioni si può concludere che l'infezione da HCV determina un difetto post recettoriale del segnale insulinico a livello epatico, responsabile di insulino-resistenza e conseguentemente di diabete mellito di tipo 2 nei pazienti infetti⁽⁴¹⁾. In un altro studio condotto in vitro è stato dimostrato che le proteine del core virale aumentano la fosforilazione in serina di IRS 1 con parallela riduzione della fosforilazione in tirosina e conseguente compromissione funzionale di IRS 1 ovvero alterazione post-recettoriale del segnale insulinico⁽⁴²⁾. Il virus HCV può inoltre svolgere un ruolo indiretto attraverso meccanismi immuno-mediati nell'indurre insulino-resistenza (ruolo del TNF α).

Diabete e infezioni da HIV

La prevalenza stimata di insulino-resistenza, alterata tolleranza glucidica e diabete mellito è compresa tra 4.5 e 12% dei casi di HIV. L'iperglicemia è presente nel 3-10% dei soggetti in terapia antiretrovirale. L'aumentato rischio di sviluppare il diabete è correlato con l'infezione virale in sé e con la terapia praticata. L'insu-

lino-resistenza è il principale meccanismo implicato nella patogenesi del diabete nei soggetti con HIV. L'insulino-resistenza è presumibilmente dovuta alla elevata concentrazione di citochine infiammatorie, che compromettono la tolleranza glicidica e conducono al diabete mellito di tipo 2. È stato, inoltre, segnalato lo sviluppo di diabete mellito autoimmune dopo recupero del quadro immunologico in corso di terapia antiretrovirale ad alto dosaggio. Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete mellito nei soggetti HIV positivi sono: alta carica virale, basse concentrazioni di C4, lunga durata della sieropositività, età avanzata, sesso maschile, basso livello socioeconomico e accumulo viscerale di grasso. Il diabete è, inoltre, quattro volte più frequente nei soggetti che assumono inibitori delle proteasi. Questi farmaci inibiscono il trasporto del glucosio mediato GLUT - 4 e inducono lipotossicità agendo sui PPAR^(43,44).

Sepsi e diabete

In uno studio prospettico multicentrico condotto in terapia intensiva il 28% dei pazienti in shock settico presentava una storia di diabete. I soggetti non diabetici presentavano più frequentemente sepsi a partenza respiratoria o gastrointestinale. I diabetici hanno più frequentemente sepsi a partenza dalle vie urinarie, dai tessuti molli e dall'osso. La sepsi severa e lo shock settico sono tra le principali cause di mortalità nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Nella popolazione generale tra i soggetti ricoverati in stato settico il 13% sviluppa sindrome da distress respiratorio (ARDS), il 8% insufficienza renale acuta, il 4% insufficienza cardiaca e il 6% disfunzione di altri organi, I soggetti diabetici sviluppano con maggiore frequenza complicanze renali (13% vs 7% $p < 0.05$) e meno frequentemente insufficienza respiratoria (9% vs 14% $p < 0.05$). Anche prendendo in considerazione il punto di origine della sepsi la differenza permane. Se si considerano le sepsi a partenza respiratoria i soggetti diabetici sviluppano insufficienza respiratoria nel 16% vs 23% ($p < 0.05$) ed insufficienza renale nel 10% vs 6% ($p < 0.05$). Tra i pazienti con sepsi il tasso di mortalità è minore nei diabetici 18,5 vs 20,6% ($p < 0.05$). Tuttavia, i pazienti diabetici con sepsi, che sviluppano insufficienza respiratoria, hanno una mortalità superiore (52% vs 48% NS)^(45,46). Il meccanismo responsabile non è chiaro. Le alterazioni immunologiche, in particolare l'alterata funzione dei neutrofili, documentate nel diabete potrebbe spiegare tale osservazione. È, inoltre, possibile che i diabetici vengano ospedalizzati più presto e questo possa influenzare il decorso della sepsi, ma mancano dati epidemiologici in tal senso. Infine non si può escludere un effetto favorevole della terapia insulinica verosimilmente per una migliore correzione dell'iperglicemia. Un ruolo critico nella cascata infiammatoria, responsabile della ARDS, è svolto dal NF κ B, che può essere soppresso dalla somministrazione di insulina. L'iperglicemia e l'insulino-resistenza sono frequenti nei pa-

zienti ricoverati in terapia intensiva e numerosi studi hanno indagato il rapporto tra glicemia e sepsi. In un ampio studio retrospettivo di coorte, condotto su pazienti settici, la variabilità glicemica è risultata associata in modo indipendente con la mortalità ospedaliera. Questo effetto risultava indipendente da ipoglicemia, presenza di diabete, insufficienza multiorgano, valori glicemici e trattamento. In particolare il rischio di mortalità aumentava in modo assai rilevante per valori glicemici superiori a 133 mg/ in presenza di diabete. Peraltro nella coorte in esame quasi il 10% dei pazienti presentava un aumento della variabilità glicemica senza aumento dei valori medi di glicemia. In questo studio sembra infatti che iperglicemia e variabilità glicemica possano essere fattori di rischio separati e non additivi nella sepsi. Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi attraverso i quali la variabilità glicemica può agire. È stata dimostrata un'associazione della variabilità glicemica con la disfunzione endoteliale e con lo stress ossidativo, responsabili di danno d'organo. Un altro possibile meccanismo è mediato dall'ipoglicemia. Nello studio di coorte, sopra menzionato, la variabilità glicemica era risultata indipendente dall'ipoglicemia, ma il monitoraggio glicemico non era continuo e quindi non potevano essere escluse ipoglicemie misconosciute. È stata infatti documentata una correlazione tra gravità della sepsi e rischio ipoglicemico con rischio particolarmente elevato nello shock settico supportando l'ipotesi che ad un aumento della gravità della sepsi corrisponda un aumento della instabilità metabolica⁽⁴⁷⁾.

Altre indicazioni

Nella presente rassegna non sono state trattate infezioni del piede diabetico per la vastità dell'argomento né il rischio di infezioni della pelle (follicolite, orzaiole, bolle, infezioni profonde della pelle, infezioni ungueali) e le dermatomicosi. Meritano un breve accenno alcune infezioni rare, ma caratteristiche del diabete. Nelle persone con diabete si possono osservare due infezioni a decorso molto grave del massiccio facciale: l'otite esterna maligna e la mucormicosi. L'otite esterna maligna è una infezione del canale uditivo esterno che può estendersi alla base cranica, colpisce nel 100% dei casi soggetti diabetici anziani ed è causata dallo *Pseudomonas Aeruginosa*. Si manifesta con dolore violento, otorrea e sordità. Frequentemente si associa ad osteomielite della base cranica e coinvolgimento dei nervi crenici (la paralisi del nervo facciale si verifica in circa il 50% dei casi). La mucormicosi è un'infezione fungina del massiccio facciale, che colpisce nel 50% dei casi soggetti diabetici. Si manifesta con sinusite, oftalmoplegia con cecità, proptosi unilaterale con cellulite. Se non adeguatamente trattata può causare lesioni destruenti del massiccio facciale. Altra infezione peculiare del diabete (colpisce nel 70% soggetti con diabete) è la gangrena di Fourier, fascite dei geni-

tali esterni maschili, causata generalmente dall'*E. Coli*, *Klebsiella* o *Proteus* ma talora ad eziologia polimicrobica con coinvolgimento di *Clostridium* e *Bacteroides*. Inoltre i diabetici hanno un rischio aumentato di patologie delle vie biliari, tra le quali merita un breve accenno la colecistite enfisematosa (colpisce in quasi il 40% dei casi soggetti diabetici). Si manifesta clinicamente come una colecistite non complicata e si caratterizza, come le analoghe patologie a carico della vescica, per la presenza di gas nella colecisti.

In conclusione i soggetti diabetici presentano un rischio infettivo aumentato rispetto alla popolazione non diabetica. Le infezioni tendono ad avere decorso clinico ed outcomes peggiori. In particolare, dall'analisi dei dati della letteratura, si segnala che nel diabetico un peggiore outcome nelle infezioni polmonari e delle vie urinarie, mentre appare inferiore il rischio di ARDS in corso di sepsi.

Alla luce di queste osservazioni sono quindi fondamentali nel soggetto diabetico una particolare attenzione clinica per una diagnosi tempestiva di stati infettivi e nel caso sottoporre il paziente a trattamenti antibiotici mirati, aggressivi e prolungati.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 26: 510-513, 2003.
2. Vergani D, Johnston C, B-Abdullah N, Barnett AH. Low serum C4 concentrations: an inherited predisposition to insulin dependent diabetes? *Br Med J* 286: 926-928, 1983.
3. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goj M, Al-lanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Med* 14: 29-34, 1997.
4. Balasoiu D, van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ, Collet TJ, Hoepelman AI. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care* 20: 392-395, 1997.
5. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 27: 677-681, 1978.
6. Andersen B, Goldsmith GH, Spagnuolo PJ. Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus; the role of cellular and plasma factors. *J Lab Clin Med* 111: 275-285, 1988.
7. Marhojjer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 15: 256-260, 1992.
8. Gin H, Brottier E, Aubertin J. Influence of glycaemic normalisation by an artificial pancreas on phagocytic and bactericidal functions of granulocytes in insulin dependent diabetic patients. *J Clin Pathol* 37: 1029-1031, 1984.
9. Shah SV, Wallin JD, Eilen SD. Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes from diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 402-409, 1983.
10. Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP. Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 85: 26-33, 1975.
11. Katz S, Klein B, Elian I, Fishman P, Djaldetti M. Phagocytotic activity of monocytes from diabetic patients. *Diabetes Care* 6: 479-482, 1983.

12. Schaefer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *New Engl J Med* 304: 1062-1066, 1981.
13. Darwazeh AMG, Lamey PJ, Samaranyake LP, MacFarlane TW, Fisher BM, MacRury SM, Maccuish AC. The relationship between colonisation, secretor status and in vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *J Med Microbiol* 33: 43-49, 1990.
14. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41: 1241-1248, 1998.
15. Mooradian AD, Reed RL, Meredith KE, Scuderi P. Serum levels of tumor necrosis factor and IL1K and IL-1L in diabetic patients. *Diabetes Care* 14: 63-65, 1991.
16. Ohno Y, Aoki N, Nishimura A. In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-K in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1072-107, 1993.
17. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Effect of glucose and advanced glycosylation end products on IL-6 production by human monocytes. *Ann NY Acad Sci* 748: 562-570, 1995.
18. Peley AY, Weeraratne T, McCarthy S, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 3-13, 2007.
19. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 50: 549-554, 2007.
20. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, SchellevisFG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41: 281-288, 2005.
21. O'Meara ES, White M, Siscovick DS, Lyles MF, Kuller LH. Hospitalization for pneumonia in the Cardiovascular Health Study: incidence, mortality, and influence on longer-term survival. *J Am Geriatr Soc* 53: 1108-1116, 2005.
22. Miquel Falguera MD, Ricard Pifarre MD, Antonio Martin MD, Anas Sheikh MD, Anna Moreno MD. Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus. *CHEST* 2005; 128: 3233-3239, 2005.
23. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 275: 134-141, 1996.
24. Kornum JB, Thomsen RW, Rhs A, Lervang H-H, Johnsen SP, Sørensen HT, Schönheyder HC. Type 2 Diabetes and Pneumonia outcomes *Diabetes Care* 2251-2257, 2007.
25. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie T. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 28: 810-815, 2005.
26. Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010 p. 67.
27. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman R. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease: Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 342: 681-689, 2000.
28. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang H-H, Johnsen SP, Schönheyder HC, Sørensen HT. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27: 1143-1147, 2004.
29. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang H-H, Johnsen SP, Sørensen HT, Schönheyder HC. Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia a 10-year population-based cohort study. *Diabetes Care* 27: 70-76, 2004.
30. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 9: 737-746, 2009.
31. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 5: e152, 2008.
32. Meghan A Baker, Anthony D Harries, Christie Y Jeon, Jessica E Hart, Anil Kapur, Knut Lönnroth, Salah-Eddine Ottmani, Sunali D Goonesekera and Megan B Murray. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine* 9: 81, 2011.
33. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31S: S54-S57, 2008.
34. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolk RP, Hoepelman AI. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 30: 995-1001, 2000.
35. Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AI. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 25: 1405-9, 2002.
36. Casquero J, Casquero J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 16: S27-S36, 2012.
37. Papamichael K, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? *World J Gastroenterol* 15(22): 2701-2707, 2009.
38. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, Rovera L, Pera A, Cavallo Perin P. *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 10: 263-26, 2000.
39. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, Orbay E, Yavuzer D, Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 9: 1126-1128, 2003.
40. Jadoon NA, Shahzad MA, Yaqoob R, Hussain M, Ali N. Seroprevalence of hepatitis C in type 2 diabetes: evidence for a positive association. *Virology Journal* 7: 304-310, 2010.
41. Serhat A, Reich D, Sapiro Lawrence E, Bernstein D, Najma B. Impaired IRS-1/PI3-Kinase Signaling in Patients With HCV: A Mechanism for Increased Prevalence of Type 2 Diabetes. *Hepatology* 28: 1384-1392, 2003.
42. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray. Hepatitis C Virus Core Protein Upregulates Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Impairs the Downstream Akt/Protein Kinase B Signaling Pathway for Insulin Resistance. *Journal of Virology*, 82: 2606-2612, 2008.
43. Karla S, Karla B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr* 3: 2, 2011.
44. Karla S, Agrawal N. Diabetes and HIV: Current Understanding and Future Perspectives. *Curr Diabet Rep* 13(3): 419-427, 2013.
45. Annette M Esperl, Marc Moss2 and Greg S Martin. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care Med* 13: R 18, 2008.
46. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, Hudson LD, Parsons PE. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28: 2187-219, 2000.
47. Naeem A. A. MD, James M. O'Brien Jr, MD, MSc, Kathleen Dungan, MD, Gary Phillips, MAS, Clay B. Marsh, MD, Stanley Lemeshow, PhD, Alfred F. Connors Jr, MD, and Jean-Charles Preiser, MD, PhD. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36(8): 2316-2321, 2008.

Variabilità glicemica: indicatore emergente nel trattamento del diabete mellito



A. Ceriello¹, S. Frontoni², P. Di Bartolo³, A. Avogaro⁴, G. Paolisso⁵, E. Bosi⁶
aceriell@clinic.ub.es

¹ Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona - Spain; ² Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; ³ UO di Diabetologia, Dipartimento di Malattie Digestive e Metaboliche, AUSL Provincia di Ravenna; ⁴ Dipartimento di Medicina, Università di Padova; ⁵ Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università di Napoli; ⁶ Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Parole chiave: Variabilità glicemica, Diabete Mellito, Complicanze, Stress ossidativo, Gliptine

Key words: Glycemic Variability; , Diabetes, Complications, Oxidative Stress, Gliptins

Il Giornale di AMD, 2013; 16:245-248

Riassunto

La variabilità glicemica è un tema introdotto di recente in ambito diabetologico e le evidenze sinora disponibili indicano che essa tenda ad aumentare soprattutto nei pazienti con diabete mellito.

Nonostante la disponibilità di numerosi indici di misurazione, ad oggi non esiste ancora un gold standard per la valutazione delle oscillazioni glicemiche intra-giornaliere, né per la ricerca né per la pratica clinica.

Negli ultimi anni evidenze sia precliniche che nell'uomo hanno suggerito un maggior contributo della variabilità glicemica rispetto all'iperglicemia cronica nello sviluppo delle complicanze correlate al diabete.

Infatti, in pazienti diabetici le fluttuazioni glicemiche sono risultate predittive di un aumento dello spessore-medio intinale, della massa ventricolare, mediato probabilmente da un aumentato stress ossidativo.

Il basso rischio ipoglicemico e la modulazione della secrezione di glucagone, rendono le gliptine (con vildagliptin rivoltosi superiore vs. sitagliptin), in grado di contenere le oscillazioni glicemiche giornaliere.

Summary

Glycemic variability is a topic that has recently been issued in diabetes, and the related evidences available so far show that it tends to increase particularly in diabetic patients.

Although the availability of numerous indexes, no gold standard parameter to measure daily glycemic variability, neither for research nor for clinical practice, exists so far.

In the last years, preclinical as well as human evidences have suggested glycemic variability may provide a greater contribution than chronic hyperglycemia to the development of diabetes-related complications.

Indeed, in diabetic patients glucose fluctuations have been shown to be predictive of an increase in intima-media thickness and ventricular mass, as well, likely mediated by an increased oxidative stress.

Their low hypoglycemic risk, along with the regulation of glucagon secretion, makes gliptins (with vildagliptin that has been shown to be superior to sitagliptin) able to contain daily glucose fluctuations.

Introduzione

La variabilità glicemica è un parametro di recente introduzione nello scenario del diabete mellito ed è per questo motivo che ancora pochi dati sono disponibili sull'argomento. Tuttavia, essi indicano abbastanza consistentemente che, benché un certo grado di variabilità glicemica sia riscontrabile anche nei soggetti normo-tolleranti, essa aumenti progressivamente nei soggetti con alterata regolazione glicemica (IFG ed IGT)⁽¹⁾ e ancora di più nei pazienti diabetici.

Come si misura la variabilità glicemica?

Numerosi indici di variabilità glicemica sono stati proposti negli ultimi anni, tuttavia ad oggi non esiste ancora un gold standard⁽²⁻⁵⁾, né per la pratica clinica né nell'ambito della ricerca.

Tra gli indici maggiormente utilizzati per descrivere le fluttuazioni glicemiche intra-giornaliere, dobbiamo ricordare:

– SD (deviazione standard): dispersione del dato intorno alla media glicemica

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

– MAGE (mean amplitude of glycemic excursions): media delle escursioni glicemiche giornaliere che eccedono la SD misurata nelle 24 ore⁽⁶⁾.

– CONGA(n) (continuous overall net glycemic action): definito come SD delle differenze registrate tra l'osservazione corrente e l'osservazione nelle n ore precedenti⁽⁷⁾.

Quali sono le conseguenze di un'aumentata variabilità glicemica?

Negli ultimi anni è emersa l'ipotesi che l'instabilità della glicemia possa contribuire, forse più dell'emoglobina glicata (HbA1c), allo sviluppo di complicanze nel diabete⁽⁸⁾.

A favore di tale ipotesi vi è l'osservazione che nei pazienti diabetici ma anche nei soggetti con ridotta tolleranza glucidica (IGT), la glicemia due ore dopo carico orale di glucosio predice meglio della glicemia a digiuno⁽⁹⁾ gli eventi cardiovascolari.

Ulteriori evidenze derivano dallo studio di prevenzione primaria STOP-NIDDM che ha mostrato l'efficacia di una terapia mirata a ridurre la glicemia post-prandiale in termini di riduzione delle complicanze cardiovascolari⁽¹⁰⁾.

Infine la presenza di iperglicemia acuta nel corso di un infarto miocardico acuto⁽¹¹⁾ o in pazienti in terapia intensiva⁽¹²⁾ è risulta associata a una prognosi peggiore, sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici.

Il concetto di variabilità del glucosio è tuttavia più ampio, perché introduce l'idea che le fluttuazioni della glicemia nello stesso individuo, siano più pericolose di un'iperglicemia cronica stabile o di un semplice episodio di iperglicemia acuta.

Studi *in vitro* hanno documentato un maggiore effetto apoptotico indotto da concentrazioni variabili di glucosio, rispetto a concentrazioni stabilmente elevate^(15,16) su cellule mesangiali renali⁽¹³⁾, su cellule tubulo-interstiziali renali⁽¹⁴⁾, su cellule endoteliali⁽¹⁵⁾ e sul β -cellule pancreatiche⁽¹⁶⁾.

Il ruolo deleterio della variabilità glicemica è emerso anche da studi in modelli animali, come quello di Azuma et al., che ha dimostrato come le fluttuazioni glicemiche determinassero un'accelerazione nell'adesione dei macrofagi alle cellule endoteliali e la formazione di lesioni fibrotiche arteriosclerotiche⁽¹⁷⁾.

Tra le evidenze disponibili in ambito clinico, sicuramente la più solida riguarda l'impatto della variabilità dei livelli glicemici a digiuno sulla mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari, riportata da Muggeo et al.⁽¹⁸⁾.

Ulteriori prove sono state fornite da due studi che, in soggetti con alterata tolleranza al glucosio o con diabete di tipo 2 (DMT2) hanno documentato come il picco di glucosio rappresenti un forte predittore dello spessore medio-intimale (IMT), un indicatore di disfunzione endoteliale^(19,20).

Fluttuazioni ripetute della glicemia producono, in soggetti normali, un maggior aumento dei livelli circolanti di citochine infiammatorie rispetto all'effetto del glucosio stabilmente elevato, e sono in grado di determinare disfunzione endoteliale sia in soggetti normali che in pazienti con DMT2⁽²¹⁾.

Lo stress ossidativo, in particolare una maggiore produzione di anione superossido a livello mitocondriale, è stato suggerito come legame fondamentale tra iperglicemia e complicanze del diabete⁽²²⁾ e a sostegno di un coinvolgimento dello stress ossidativo è la prova che nel DMT2 le fluttuazioni giornaliere del glucosio sono fortemente predittive di una maggiore generazione di stress ossidativo⁽²³⁾, che si accompagna alla comparsa di disfunzione endoteliale^(24,25), ma anche di un aumento dello spessore intimale carotideo e della massa ventricolare⁽²⁵⁾.

Alla luce di quanto esposto, emerge che la variabilità glicemica dovrebbe rientrare tra i parametri da considerare in termini di efficacia terapeutica, in aggiunta alla glicemia a digiuno e post-prandiale e all'emoglobina glicata.

I nuovi farmaci antidiabetici possono avere un impatto favorevole sulla variabilità glicemica?

Una classe di farmaci orali che per le sue caratteristiche farmacologiche appare particolarmente indicata a ridurre la variabilità glicemica è quella degli inibitori della DPP-4 che, diversamente dalle sulfaniluree, stimolano la secrezione insulinica pancreatica in maniera glucosio-dipendente, attraverso un incremento dei livelli circolanti di GLP-1⁽²⁶⁾.

Gli inibitori della DPP-4 sono in grado di promuovere una riduzione significativa sia della glicemia a digiuno, sia di quella post-prandiale, con un effetto riduttivo netto sulla HbA1c nell'ordine di 0.5-1.0%⁽²⁷⁾, effetto amplificato quando essi vengono usati in add-on a metformina⁽²⁸⁾.

Un ulteriore vantaggio terapeutico dimostrato dagli inibitori della DPP-4 è rappresentato da un rischio molto basso di ipoglicemia, derivante dalla capacità di questi agenti di stimolare la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, cioè proporzionale alla concentrazione di glucosio con effetto quasi nullo in condizioni di normoglicemia^(29,30); inoltre, tali agenti si sono dimostrati in grado di correggere la disfunzione delle α -cellule pancreatiche e di ridurre l'eccesso di glucagone associato al DMT2⁽³¹⁾. Queste caratteristiche farmacologiche, unitamente ad un rischio molto basso di effetti indesiderati associati, indicano negli inibitori della DPP-4 i candidati ideali per contenere le escursioni glicemiche nei pazienti con DMT2.

A riguardo, è interessante citare uno studio che ha documentato come la somministrazione di vildagliptin

50 mg due volte al giorno confrontata con quella di Sitagliptin 100 mg/die in unica somministrazione giornaliera, entrambi in add-on a metformina, in un arco di 90 giorni, a parità di effetto su glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale ed emoglobina glicata, sia stata in grado di ridurre significativamente le escursioni glicemiche misurate come MAGE⁽³²⁾.

Più recentemente un ulteriore studio, condotto in una più ampia popolazione di pazienti (n=90) con DMT2 non controllato con metformina in monoterapia, ha evidenziato come l'aggiunta di vildagliptin 50 mg due volte al giorno rispetto a quella di sitagliptin 100 mg una volta al giorno, al background di metformina, determinasse una maggiore riduzione della variabilità glicemica giornaliera (valutata sempre attraverso il MAGE) dopo 3 mesi di trattamento⁽³³⁾.

Tale studio ha anche documentato come la terapia con vildagliptin fosse associata a una maggiore riduzione dello stress ossidativo (valutato con il marker plasmatico nitrotirosina) e delle citochine pro-infiammatorie circolanti interleuchina (IL)-6 e IL-18⁽³³⁾.

Nello stesso studio vildagliptin ha anche mostrato un più marcato effetto inibitorio rispetto a sitagliptin sul glucagone, effetto che ovviamente rappresentava un valore aggiunto in termini di controllo metabolico⁽³³⁾.

È interessante sottolineare come nella stessa popolazione di pazienti sia stata effettuata anche una valutazione dell'IMT carotideo e che sia emerso come tale surrogato cardiovascolare si fosse ridotto dopo 3 mesi di terapia in maniera significativa con entrambi i trattamenti, in maniera superiore nei soggetti trattati con vildagliptin rispetto a coloro che avevano ricevuto sitagliptin⁽³⁴⁾.

Il maggior impatto di vildagliptin rispetto a sitagliptin sulla variabilità glicemica emerso dai sopracitati studi^(32, 33) risulta giustificato da un più prolungato effetto inibitorio di vildagliptin sulla DDP-4 testimoniato da concentrazioni circolanti di GLP-1 attivo più elevate rispetto a quelle osservate in corso di terapia con sitagliptin^(32,33).

Il maggior effetto inibitorio sulla DPP-4 da parte di vildagliptin rispetto a sitagliptin è da giustificarsi con un differente meccanismo inibitorio del farmaco sull'enzima; infatti, vildagliptin agisce nei confronti della DPP-4 come inibitore-substrato, mentre sitagliptin agisce come inibitore competitivo^(27,35,36). Tali differenti meccanismi farmacologici fanno sì che il tempo di dissociazione tra vildagliptin e DPP-4 sia più lungo di quello che intercorre tra sitagliptin e DPP-4, con un conseguente beneficio terapeutico.

I suddetti studi dimostrano che vildagliptin è un farmaco efficace nella riduzione non solo della glicemia a digiuno e post-prandiale e quindi sull'emoglobina glicata, ma anche, e non ultimo, delle fluttuazioni glicemiche^(32,33).

Conclusioni

Allo stato attuale, sulla base delle conoscenze sin qui accumulate e riportate in letteratura, si può certamente affermare che la variabilità glicemica rappresenta l'argomento emergente in tema di trattamento del diabete, concorrendo non solo all'incremento dei valori medi di glicemia, ma anche allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete. È inoltre verosimile, anche se ancora non dimostrato, che i pazienti più fragili, come gli anziani e quelli portatori di un più elevato rischio cardiovascolare di base, siano quelli più esposti ai rischi associati all'eccessiva variabilità glicemica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, Song Y, He L, Li X, Tian H, Jia W, Ran X. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun; 76(6): 810-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.
2. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Phillips LS. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 27: 335-339, 2004.
3. Rodbard D. New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 11: 551-565, 2009.
4. Weber C, Schnell O. The assessment of glycemic variability and its impact on diabetes-related complications: an overview. *Diabetes Technol Ther* 11: 623-633, 2009.
5. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability. Should we care? *Diabetes Care (Supp 2): S120-S127*, 2011.
6. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gattewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19: 644-655, 1970.
7. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 7: 253-263, 2005.
8. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c independent risk factor for diabetic complications. *J Am Med Assoc* 295: 1707-1782, 2006.
9. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 54: 1-7, 2005.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *J Am Med Assoc* 290: 486-494, 2003.
11. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117: 1610-1619, 2008.
12. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Therapy insight: the effect of tight glycemic control in acute illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 270-278, 2007.

13. Takeuchi A, Throckmorton DC, Brogden AP, Yoshizawa N, Rasmussen H, Kashgarian M. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells. *Am J Physiol* 268: F13-F19, 1995.
14. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, et al. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 42: 1113-1119, 1999.
15. Risso A, Mercuri F, Quagliario L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E924-E930, 2001.
16. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 234-238, 2007.
17. Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, Kitahara Y, Sato F, Shimizu T, et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2275-2280, 2006.
18. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 38: 672-679, 1995.
19. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 23: 1830-1834, 2000.
20. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1345-1350, 2008.
21. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072, 2002.
22. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787-790, 2000.
23. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681-1687, 2006.
24. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 57: 1349-54, 2008.
25. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 1605-9, 2011.
26. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide 1-receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-1705, 2006.
27. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13: 7-18, 2011.
28. Ahrén B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes Obes Metab* 13: 193-203, 2011.
29. Deiajer S, Schweizer A. Minimizing the risk of hypoglycaemia with vildagliptin: clinical experience, mechanism basis and importance in type 2 diabetes. *Diabetes Therapy* 2: 57-66, 2011.
30. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 12: 780-9, 2010.
31. Ahrén B, Foley JE, Ferrannini E, Matthews DR, Zinman B, Dejager S, Fonseca VA. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 33: 730-2, 2010.
32. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs sitagliptin once daily on 24-hours acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 24: 79-83, 2010.
33. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 35(10): 2076-82, 2012.
34. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* (Epub ahead of print), 2013 Jan 17.
35. Potashman MH, Duggan ME. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design. *J Med Chem* 52: 1231-1246, 2009.
36. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 71: 1441-67, 2011.



La Medicina di Genere fra teoria e realtà attuale



M.G. Modena

maria Grazia.modena@unimore.it

Società Internazionale di Medicina di Genere, Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

Parole chiave: Medicina di genere, Malattie cardiovascolari, Prevenzione

Key words: Gender medicine, Cardiovascular disease, Prevention

Il Giornale di AMD, 2013; 16:249-253

Riassunto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) nel 1946 ha definito la salute come "stato di benessere fisico, psichico e relazionale". Nel 1998 la stessa OMS ha pubblicato una "sfida di genere" per le nazioni e le organizzazioni internazionali, un invito ad una migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute delle donne, allo sviluppo di strategie preventive per ridurre l'impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne e ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne. Il problema è emergente se si considera che le malattie cardiache e l'ictus cerebrale rappresentano la principale causa di mortalità ed invalidità "femminile" nel mondo occidentale. Complessivamente uccidono più di 500.000 donne americane e 120.000 donne in Italia all'anno. Sono nate, nel mondo, Società di Medicina di Genere Nazionali ed Internazionali, tutte proiettate nel tentativo di risolvere il primo punto dell'O.M.S., ovvero la prevenzione. Rimane aperto e non facilmente risolvibile il secondo item, perché la ricerca, gli studi clinici e i protocolli diagnostici e terapeutici sono stati forgiati sul modello maschile e traslati passivamente alle donne. D'altra parte, è attualmente impensabile, per motivi di ordine economico, ridisegnare studi che campionino migliaia di donne nelle diverse fasce d'età per stabilire un simile modello femminile.

Summary

World Health Organization (WHO) in 1946 defined Health as a state of complete physical, mental and social well-being. The WHO in 1998 published a "Gender Challenge" for all countries and International organizations in order to obtain a better evaluation of risk factors as well as specific preventive actions to reduce the impact of diseases afflicting more women. This is an emergent problem, since cardiovascular disease and stroke kill more than 500.000 women in US and 120.000/a year in Italy. Several National and International Gender Medicine Societies have been founded all over the world, all aimed to solve the issue of Prevention. The second item of WHO's "Gender Challenge" remains never-

theless still open and not easily to solve, since basic and clinical research, trials and diagnostic and therapeutic protocols have been designed on a male model. It is in fact quite impossible, for economical reasons, to reproduce similar studies in thousands of women of different ages in order to obtain a female model.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) nel 1946 ha definito la salute come "stato di benessere fisico, psichico e relazionale"⁽¹⁾. Nel momento in cui anche uno solo di questi tre elementi è alterato, è possibile rilevare la presenza di uno stato di "malattia". Solo una congiunta attenzione medica, politica e sociale potrà pertanto garantire la tutela di un completo stato di salute.

Nel 1998 la stessa OMS ha pubblicato una "sfida di genere" per le nazioni e le organizzazioni internazionali, un invito ad una migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute delle donne, allo sviluppo di strategie preventive per ridurre l'impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne e ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne⁽²⁾. Il doppio carico di lavoro, la propensione femminile ad occuparsi prima dei bisogni e della salute degli altri e poi di quelli propri, un interesse per la salute femminile prevalentemente circoscritto agli aspetti riproduttivi e la limitata partecipazione delle donne agli studi clinici di efficacia dei nuovi farmaci sono tutti fattori che dimostrano come le donne siano ancora svantaggiate rispetto agli uomini nella tutela della propria salute. Peraltro, vivendo più a lungo degli uomini, le donne sono anche maggiormente soggette a patologie di tipo cronico, consumano più farmaci e svolgono un ruolo importante all'interno della famiglia nell'assicurare l'appropriatezza delle cure per il partner e per i figli.

Perché "genere" e salute della donna? In tutte le culture e i continenti le donne controllano meno potere e minori risorse economiche degli uomini. Questo fatto conferisce agli uomini, un vantaggio economico,

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

politico, educativo, ma anche nell'accesso all'utilizzazione del sistema sanitario e nella tutela della salute. Le donne, al contrario, hanno minore equità di utilizzo dei servizi sanitari pubblici di base ed avanzati, in una misura che i medici ed esse stesse spesso sottostimano.

Il problema è emergente se si considera che le malattie cardiache e l'ictus cerebrale rappresentano la principale causa di mortalità ed invalidità "femminile" nel mondo occidentale. Complessivamente uccidono più di 500.000 donne americane all'anno, numero pari al 41.3% della mortalità femminile complessiva, e 3 volte più elevato di quello attribuibile a tutti i tipi di tumori messi assieme⁽³⁾.

In Italia le donne che ogni anno muoiono per malattie cardiovascolari sono circa 120.000 e, nonostante questa evidenza, si tende a considerare ancora la malattia coronarica come specifica del sesso maschile. Appare pertanto chiaro come sia corretta l'affermazione provocatoria secondo cui il maggior fattore di rischio cardiovascolare della donna, definito anche il "paradosso femminile", sia la sua mancata consapevolezza di essere a rischio come o più dell'uomo. Per molti anni, infatti, lo studio della malattia coronarica e dei suoi fattori di rischio ha interessato prevalentemente gli uomini, data la loro maggiore frequenza di malattia in età media, come pure la loro tendenza ad ammalarsi più precocemente delle donne e con maggiore rischio di morte. Nell'ultimo decennio si è invece consolidata una

progressiva presa di coscienza scientifica e clinica della specificità della cardiopatia ischemica "rosa" quanto a substrati patologici e fisiopatologia, diversi dal semplice trasferimento al genere femminile dell'insieme dei meccanismi che caratterizzano la cardiopatia ischemica "azzurra". Peculiarmente diverse nella donna appaiono alcune caratteristiche nella storia della cardiopatia ischemica, della stessa placca aterosclerotica, della fisiopatologia delle sindromi coronariche acute (erosione di placca nella donna, rottura di placca nell'uomo, nella modalità di espressione clinica e di responsività ai diversi trattamenti, nonché nella prevalenza di complicanze in seguito ad interventi percutanei o chirurgici di rivascularizzazione⁽⁴⁾).

Queste diversità sono emerse nonostante l'uso di strumenti predittivi e diagnostici e l'elaborazione di indici di riferimento siano ottimizzati per la cardiopatia ischemica del cuore maschile.

Molte nazioni si sono mosse negli anni fondando Società di Medicina di Genere; fra le più all'avanguardia gli Stati Uniti d'America, la Germania, la Svezia, l'Austria, Israele e ora anche l'Asia sud-orientale. Nel nostro Paese esistono forze ancora parzialmente frammentate, ma alcuni gruppi stanno lavorando in modo attivo sull'argomento.

Nel 2007 è nata la "International Society of Gender Medicine" (IGM), che ha coagulato tutti i paesi europei

Tabella 1. *Rischio di manifestare aterosclerosi e/o fattori ad essa correlati nelle malattie autoimmuni della donna. IMT: spessore intima-media; aPLs: anticorpi antifosfolipidi (M.G. Modena, M. Volpe. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC, 2010).*

Malattia	Evidenze disponibili	Fattori coinvolti
Artrite reumatoide	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo)	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi, Metotrexate (incrementa l'omocisteina plasmatica). Terapia con corticosteroidi o FANS
Lupus eitematosus sistemicus	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (alcuni studi ecografici su IMT a livello carotideo, calcio coronarico e scintigrafia miocardica)	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi, terapia con corticosteroidi, presenza di aPLs
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPLs)	Trombofilia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo) elevata prevalenza di aPLs in pazienti con malattia microvascolare, presenza di aPLs predittiva di futura malattia cardiovascolare nella popolazione generale	Trombofilia e ruolo proaterogenetico diretto dell'aPLs
Sclerodermia (sclerosi dermica)	Elevata prevalenza di malattia microvascolare. Pochi gli studi sull'aterosclerosi	Incremento dello stato di stress ossidativo, presenza di anticorpi anti-celle endoteliali
Vasculiti sistemiche	Incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo nella granulomatosi di Wegener). Poco studiate altre malattie.	Flogosi vascolare cronica, lesività diretta su macro- e microvasi
Sindrome di Sjögren	Suggerita, non provato definitivamente l'elevato rischio cardiovascolare	Sconosciuti

Tabella 2. Correlazione fra disendocrinopatie e infarto (IMA) nella donna (M.G. Modena, M. Volpe. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC, 2010).

Disendocrinopatia	Fattori di rischio (FR) CV associati	Prevalenza di IMA	Intervento
Menopausa	Potenzialmente tutti presenti	Aumentata	Prevenzione primaria Eventuale screening CHD*
PCOS	Obesità Insulino-resistenza	Incerta	Terapia specifica Trattare i FR
Acromegalia	Iperensione Insulino-resistenza/diabete Iperlipidemia	Aumentata	Terapia specifica Trattare i FR
Ipotiroidismo	Iperensione Ipercolesterolemia	Aumentata	Screening CHD*
Iperitiroidismo	<i>Possibile slatentizzazione di CHD preesistente</i>		Terapia specifica adeguata sorveglianza
Iperaldosteronismo	Iperensione Sindrome metabolica	Aumentata	Terapia specifica Trattare i FR
M. di Cushing	Iperensione Diabete iperlipidemia	Aumentata	Terapia specifica Screening CHD*
Feocromocitoma	Iperensione Incerta	Terapia specifica Sorveglianza	

* Screening CHD può avvalersi di test diagnostici sequenziali: ECG, ECG da sforzo, test di imaging anatomico e funzionale.

sopracitati, Israele e gli Stati Uniti. Quello che ha caratterizzato e caratterizza le attività delle diverse Società di Medicina di Genere è lo sforzo scientifico e operativo ad ottemperare al primo dei due “items” dell’OMS, ovvero lo sviluppo di strategie preventive per ridurre l’impatto delle malattie che affliggono maggiormente le donne. In questo ambito la Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha elaborato un documento, che è stato presentato e condiviso con l’IGM, per i molteplici aspetti comuni nelle diverse realtà rappresentate⁽⁵⁾.

È così emerso che è consolidato l’effetto dei fattori di rischio tradizionali sulla malattia cardiovascolare femminile. Ancora in fase di studio è invece la capacità predittiva di fattori di rischio genere-specifici, quali il numero di gravidanze, l’ovaio policistico, l’ipertensione gravidica con eclampsia e pre-eclampsia, il diabete gestazionale e la stessa menopausa. Per ultimo l’utilità di marcatori di danno d’organo, come l’ipertrofia ventricolare sinistra, ed effetti addizionali dei fattori di rischio classici (ipertensione, dislipidemia, fumo e diabete nonché sindrome metabolica e obesità), è in corso di valutazione da parte di studi clinici che dovranno definirne l’utilità come predittori di rischio aggiuntivi.

Ancora si è osservato che le differenti morbilità e mortalità femminile vengano osservate non solo nell’ambito specifico della cardiopatia ischemica ma in un

più vasto ambito di morbilità cardiovascolare e sistemica dalla quale non è possibile scindere e dissociare la cardiopatia ischemica stessa. Infatti alcune malattie più frequenti nel genere femminile quali le malattie autoimmuni, la patologia tiroidea, le malattie reumatologiche, le malattie scheletriche come l’osteoporosi e le malattie neuro-degenerative rendono il profilo delle comorbilità peculiare nella donna rispetto all’uomo (Tabelle 1, 2).

Tutte queste condizioni condividono peraltro un pabulum infiammatorio comune e il deficit di estrogeni. Il ruolo protettivo di questi ormoni sull’organismo femminile tutto, ed in particolare sull’apparato cardiovascolare, è ben chiarito dalla protezione che essi conferiscono alla salute femminile fino alla menopausa. Il deficit estrogenico peri-menopausale può causare sintomi e vere patologie che solo un sano stile di vita può correggere. Non esistono allo stato attuale indicazioni per l’inizio di una terapia ormonale in menopausa con finalità di prevenzione cardiovascolare.

La donna presenta inoltre fattori di rischio peculiari per lo sviluppo di insufficienza cardiaca a tutte le età: in età fertile infatti si configurano nella cardiomiopatia peripartum e in tutte le fasce di età nella chemioterapia per cancro della mammella. Infine l’ipertensione e il diabete sono fattori di rischio che, se insorgono in epoca gestazionale, sono particolarmente aggressivi, ma presentano inoltre un’incidenza cre-



Figura 1. Copertina del New York Magazine del 4 ottobre 2011 sul tema "Is fifty years old too old to have kids?" che fa il verso alla copertina di Vanity Fair's dedicata a Demi Moore in identica posa.

sciente con l'età con un elevato rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca diastolica poi sistolica e di cardiopatia ischemica. L'ipertensione pertanto, alla luce delle nuove acquisizioni emerse, è un fattore di rischio per la donna in tutte le età. Nei vari confronti delle diverse Società Internazionali è recentemente emerso che nella donna in età fertile l'ipertensione giovanile e l'ipertensione gestazionale con il rischio di pre-eclampsia, sono i più importanti fattori prognostico e fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione nell'età più avanzata. L'ipertensione poi, in post-menopausa e nella terza età, è predittiva di cardiopatia ischemica e di insufficienza cardiaca diastolica e sistolica.

L'insufficienza cardiaca infine è alla base del frequente sviluppo di fibrillazione atriale che, spesso nella donna, è asintomatica, o meglio, silente e pertanto non viene trattata adeguatamente con anticoagulanti e sta alla base della demenza vascolare da embolia cerebrale recidivante che comporta onerosi problemi socio-sanitari.

La IGM e altre Società Nazionali europee e statunitensi stanno affrontando un nuovo problema emergente, quello della gravidanza ritardata, legata a necessità emergenti di lavoro e/o di carriera in una realtà

che vede la donna sempre più impegnata nella fascia di età che un tempo la vedeva orientata a procreare. Si sta pertanto osservando un crescente ricorso alla terapia della sterilità. Questo comporta una dilazione della gravidanza e un crescente ricorso a terapie che espongono la donna a "bombardamenti" ormonali in età relativamente avanzata, che si profilano come possibile futuro nuovo profilo di rischio. L'allarme è già stato lanciato anche da riviste non scientifiche (Figura 1).

Si può pertanto asserire che in termini di prevenzione, o meglio, di percezione di prevenzione, siamo arrivati a un livello discreto nell'ambito delle Società Internazionali di Medicina di Genere. Idealmente una "Clinica per le Donne" dovrebbe prevedere una team multidisciplinare, convergere in un "centro ideale", che dovrebbe vedere accorpate: l'ambulatorio della gravidanza a rischio, quello della menopausa, quello dell'insufficienza cardiaca e quello che oggi è chiamato "il punto mammella", tutti strettamente connessi con il Medico di Medicina Generale. Il problema è che questo ideale si contrappone alla realtà socio-economico-sanitaria attuale, ma in Italia potrebbe essere realizzato nel contesto del potenziamento della Medicina territoriale.

Per quel che riguarda invece il secondo item post nel 1998 dall'OMS mirato ad uno sforzo maggiore per comprendere perché gli uomini muoiono prima delle donne, ritengo che questo rappresenti un target impossibile da perseguire. Non è pensabile infatti, nella realtà socio-economica attuale, ricampionare migliaia di soggetti di entrambi i sessi per valutare quali livelli di colesterolo, glicemia, funzione renale possano identificare quali siano i livelli patologici in grado di definire il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare nella donna rispetto all'uomo, su cui si sono standardizzati i livelli attuali di riferimento. Come pure è impensabile la valutazione dei markers di danno d'organo da ipertensione e diabete che differenziano i due sessi. In questo caso dobbiamo fermarci e accettare, con l'ammissione di un indiscutibile bias, che non possiamo che accettare che il modello maschile sia passivamente applicato al sesso femminile, con tutte le conseguenze in termini fisiopatologici, diagnostici, terapeutici e prognostici. In questo modo si consolida il grande gap fra teoria e realtà attuale, senza prospettive di risoluzione né oggi né mai.

Quali possono essere le risoluzioni del problema nel futuro?

Esprimendo un parere del tutto personale, ritengo che si possa arguire che la sfida consista:

– nell'incidere sulla formazione, introducendo nei Corsi di Laurea uno specifico percorso sulla Medicina di Genere;

– nel riuscire a scindere, a livello di informazione, il concetto di Medicina di Genere da quello di femminismo;

– nell'introdurre la problematica a livello politico-sanitario, partendo dal presupposto che la salute femminile rappresenta un indicatore noto del benessere della salute nazionale;

– sensibilizzando di conseguenza al problema il mondo maschile, attualmente del tutto distratto e insensibile alla tematica della Medicina di Genere;

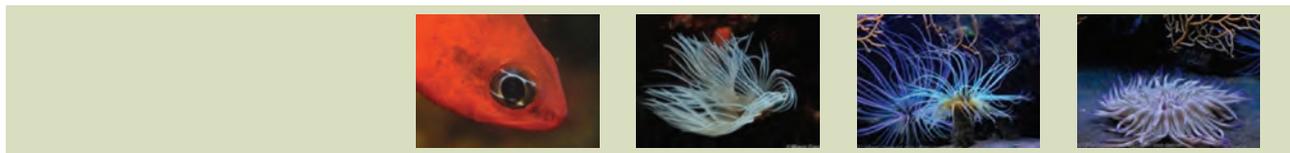
– concentrando la ricerca sulla affascinante ipotesi (in assenza di studi clinico-epidemiologici ripetibili) che, nonostante il crescente cambiamento del suo profilo di rischio globale, la donna preservi un'immunità che solo un'ipotetica memoria ormonale estrogenica potrebbe giustificare;

– in una crescente networking fra le varie Società esistenti a livello internazionale, atto soprattutto a livello italiano, a superare inutili individualismi che indeboliscono le forze esistenti e basate su forti e documentabili evidenze scientifiche.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Report on Health. Official record n.2. Proceedings and Final Acts of the International Health Conference held in New York from 19 June to 22 July 1946. (June 1948). 143p. http://whqlibdoc.who.int/hist/official_records/2e.pdf.
2. The World Health Report. Life in the 21st century A vision for all. Report of the Director-General 1998, Ginevra. http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125(1): 188-97, 2012.
4. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 82: 269-272, 1999.
5. Modena M.G., Volpe M. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC 2010. http://www.nannimagazine.it/_resources/_documents/Uploaded-Files/File/MIOCARDIO.pdf.



Brain&Dia: la ricerca emozionale di AMD

N. Musacchio¹, R. Zilich² per Gruppo Brain&Dia AMD* e Gruppo MixCovetry® MIX-X**
nicoletta.musacchio@gmail.com

¹ Unità Operativa Cure croniche e diabetologia Territoriale ICP Milano; ² MixCovetry®

Parole chiave: Ricerca emozionale, Brain&Dia, Inerzia terapeutica, Terapia iniettiva, Insulina, Fenotipizzazione diabetologo

Key words: Emotional research, Brain&Dia, Therapeutic inertia, Injective therapy, Insulin, Diabetologist phenotyping

Il Giornale di AMD, 2013; 16:254-264

Riassunto

Lo studio Brain&Dia AMD, un progetto di ricerca emozionale che vuole sondare i processi mentali, sia razionali che inconsci, alla base della scelta terapeutica, con un particolare riguardo all'inizio e/o all'utilizzo della terapia iniettiva per evidenziare e riconoscere eventuali ambiti legati all'inerzia terapeutica.

Con questo studio si vuole focalizzare l'attenzione sul funzionamento/caratteristiche/bisogni del medico, al fine di migliorare le competenze del diabetologo e soprattutto identificare e proporre strumenti utili per impostare una relazione di cura più efficace.

Materiali e metodi. Allo studio hanno partecipato 40 diabetologi (46% donne e 54% uomini), coinvolgendo 19 Strutture territoriali e 21 Strutture ospedaliere, di cui 14 del Nord d'Italia, 12 del Centro e 14 del Sud.

Sono state condotte 40 interviste vis-a-vis con domande sia sul piano razionale sia su quello emozionale. I contenuti delle interviste sono stati poi inseriti in un database dal quale si sono potuti identificare i concetti ricorrenti. Si è potuto così organizzare un database (metodo e sw Mix-Covetry® validato a livello internazionale - tecniche Harvard School of Busi-

ness) dal quale sono emerse le aree che generano resistenze e contraddizioni.

Risultati. Dall'analisi delle interviste non sono state riscontrate significative differenze tra i diversi operatori né per sesso, né per collocazione operativa né geografica, ma si sono evidenziate forti contraddizioni tra la lettura razionale e il vissuto del medico sui seguenti argomenti:

1. Difficoltà di gestione della cronicità;
2. Presa di distanza dalle proprie emozioni;
3. Sopravalutazione e fraintendimento della comunicazione verbale;
4. Mancanza di consapevolezza del vissuto del medico;
5. Pregiudizi sulla terapia insulinica.

Dai risultati è chiaramente emerso come davvero ci sia la necessità di indagare questo ambito e dall'ottimo ritorno avuto dagli intervistati siamo certi che AMD abbia identificato un nuovo canale di studio e ricerca che fornirà nuovi spunti di riflessione, crescita e nuovi strumenti di miglioramento per la nostra quotidianità di professionisti.

Summary

Brain&Dia is an emotional research project aimed to explore the thoughts and feelings – both conscious and uncon-

* Gruppo Brain&Dia AMD: N. Musacchio, P. Di Berardino, F. Gentile, V. Paciotti, G. Stagno

** Gruppo MixCovetry® MIX-X: R. Zilich, C. Cini, L. Franchi, D. Stroschio, M. Zara



Nicoletta
Musacchio



Paolo
Di Berardino



Francesco
Maria
Gentile



Vincenzo
Paciotti



Gaudenzio
Stagno

BOARD AMD BRAIN&DIA

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

scious- of the diabetologists about their therapeutic choices, with a particular emphasis at the beginning or the use of the injection therapy, with the objective to highlight and identify possible areas related to therapeutic inertia.

With this project AMD wants to focus on the functioning rules-characteristics-needs of the physician, in order to improve the skills of the diabetologists and especially identify and propose new tools to set up a relationship of care more effective.

The study involved 40 diabetologists (46% women and 54% men), distributed into 19 local facilities and 21 hospitals, including 14 in the North Italy, 12 in the Center and 14 in the South.

Materials and Methods. 40 interviews face-to-face were conducted with questions related to both the rational and emotional sphere. The transcriptions of the interviews have been processed and entered into a relational database (Mix-Covery® patented sw and method, which uses Harvard School of Business research techniques), to analyze recurring concepts and identify areas that generate resistance and contradictions (e.g. unconscious obstacles in professional choices).

Results. The outcomes reveal that there are basically no differences amongst the various groups (men/women, geographical locations, etc.), but they have shown strong contradictions between the rational reading and the experience of the doctor (deep thoughts and feelings), on the following topics:

1. Objective difficulty but also psychological heaviness in chronic care management;
2. Physicians try to keep distances from their emotions;
3. Overestimate the role of 'verbal communication';
4. Physician's lack of awareness about his/her experience and reactions;
5. Misconceptions associated to insulin therapy.

These results clearly reveal the need of focus and further investigation in this area. Also, based on the great return provided by the respondents, we strongly think that AMD has uncovered a new field of study that will provide valuable insights and tools for our professional grow.

Introduzione

Mai come in questo momento storico abbiamo avuto una disponibilità così ampia di mezzi di cura, con farmaci e strumenti a tecnologia avanzata, in numero elevato e di ottima qualità.

Nonostante ciò, le nostre performance in termini di efficacia sono certamente migliorabili e sappiamo di dover far fronte a una certa inerzia terapeutica - che riguarda in particolar modo la terapia iniettiva - e che non è più giustificabile.

Molto si è fatto finora per conoscere il vissuto del paziente e potersi concentrare sui suoi bisogni. Per contro, non si è mai affrontato in modo strutturato l'altro 'braccio' della relazione: il diabetologo. Perché è lui, paradossalmente, l'attore principale dell'approccio patient-centered: dovendo gestire la relazione terapeutica con competenze cliniche, empatiche, di comunicazione e organizzative.

AMD ha quindi deciso di intraprendere un percorso di miglioramento in termini di cura efficace, ma nella prospettiva del medico: con lo **studio Brain&Dia**, un progetto di ricerca emozionale realizzato con il contributo non condizionante di Sanofi, volto a esplorare **i processi mentali, consci e inconsci, alla base delle scelte terapeutiche del medico**, con un particolare riguardo all'inizio e/o all'utilizzo della terapia iniettiva, in modo da individuare e porre in evidenza i fattori legati all'inerzia terapeutica.

Lo psicologo Daniel Kahneman (Nobel per l'economia 2002) e altri illustri studiosi hanno elaborato nuove importanti teorie sui processi decisionali ('Behavioral Economics') che stabiliscono che ogni forma di decisione è la risultante di un 'conflitto' fra la sfera veloce-intuitiva, inconsapevole, e le capacità logico-riflessive, che invece agiscono a livello conscio. È stato così dimostrato quanto i nostri giudizi e comportamenti siano fortemente influenzati da processi mentali automatici che non controlliamo.

Del resto, dai più recenti studi sulle neuroscienze è noto che, rispetto agli 11 milioni di bit di informazioni al secondo elaborate complessivamente dal nostro cervello, la mente consapevole è in grado di gestire solo 40 bit al secondo: risulta quindi evidente quanto peso possa avere il 'lobo destro' del nostro cervello anche nelle decisioni professionali.

Del resto, dai più recenti studi sulle neuroscienze è noto che, rispetto agli 11 milioni di bit di informazioni al secondo elaborate complessivamente dal nostro cervello, la mente consapevole è in grado di gestire solo 40 bit al secondo: risulta quindi evidente quanto peso possa avere il 'lobo destro' del nostro cervello anche nelle decisioni professionali.

Materiali e metodi

Si è scelta la metodologia di lavoro MixCovery® brevettata da MIX-X, che utilizza tecniche elaborate da Harvard Business School e analizza il processo decisionale nella sua interezza, rilevando da un lato le motivazioni razionali di scelta (i processi logico-riflessivi, consapevoli) e contemporaneamente fa emergere, attraverso immagini e metafore, il lato emozionale della decisione (i processi intuitivi, inconsapevoli).

Allo studio hanno partecipato 40 diabetologi (46% donne e 54% uomini), coinvolgendo 19 Strutture territoriali e 21 Strutture ospedaliere, di cui 14 del Nord d'Italia, 12 del Centro e 14 del Sud.

Sono state fatte delle interviste individuali vis-a-vis di 1 ora e mezza l'una, con uno psicologo esperto della metodologia. I medici che hanno partecipato alle interviste hanno portato delle immagini che sono state utilizzate per parlare dell'argomento: 'il vissuto del diabetologo quando valuta di mettere un paziente in terapia insulinica' (tutte le figure riportate nell'articolo contengono immagini portate dai medici associate alle citazioni dei medici stessi). Ogni singola intervista è stata registrata, trascritta e rianalizzata: i testi delle interviste sono stati suddivisi in singole citazioni che sono state raggruppate in concetti ricorrenti. Questo ha permesso la creazione di un knowledge base rela-



Figura 1. LA PRESENZA CHE CONTA: il diabetologo sa di rappresentare il riferimento del paziente (esempi di citazioni e immagini dei medici).

zionale che, attraverso il sw di MixCovery®, ha consentito di calcolare sia la frequenza delle citazioni (n. di citazioni assolute riferite a un determinato concetto), nonché la loro distribuzione (numero di medici che hanno espresso almeno una volta citazioni riferite a un determinato concetto). Nel knowledge base di Brain&Dia è stato raccolto un totale di ≈1.000 citazioni (≈22 per intervista), ciascuna di esse collegata all'immagine utilizzata dal medico nell'esprimere quel concetto e al vissuto espresso dal medico nel parlare di quel tema.

Risultati

I risultati evidenziano innanzitutto una popolazione molto omogenea. Non sono state riscontrate differenze significative tra donne e uomini, né tra Nord Centro e Sud, o fra colleghi operanti in Strutture Territoriali verso quelli dei Servizi Ospedalieri.

Considerando le ≈1.000 citazioni contenute nel knowledge base di Brain&Dia, **circa la metà di esse si riferiscono a temi riconducibili all'approccio 'patient-centered'**: si evidenzia che il medico ne è profondamente convinto e cerca di attuarlo nella sua pratica quotidiana.

Su questo aspetto infatti si è rilevata, per tutti gli intervistati, una forte congruenza tra l'intervista razionale e quella emozionale (dato non trascurabile), evidenziando da parte del medico una **MARCATA CONSAPEVOLEZZA DELL'IMPORTANZA DI UNA MEDICINA CENTRATA SULLA PERSONA**.

In particolare, sono emersi 5 ambiti di rilevanza fortemente condivisi dagli intervistati:

1. LA PRESENZA CHE CONTA

Il diabetologo sa di rappresentare il "riferimento" del paziente in un percorso di cura che implica



Figura 2. LE SCELTE CONDIVISE: il diabetologo s'impegna nel cercare le strategie più adatte a motivare il paziente (esempi di citazioni e immagini dei medici).

una relazione di lunga durata e c'è un senso di forte rammarico per il fatto di non poter portare alla guarigione (Figura 1).

2. LE SCELTE CONDIVISE

Il diabetologo s'impegna nel ricercare le strategie più adatte a motivare il paziente all'aderenza terapeutica e al corretto stile di vita (attingendo alle sue competenze di comunicazione tecnica e argomentativa, di comprensione delle resistenze, di sostegno psicologico). Questa ricerca talvolta viene anche vissuta come 'sfida' personale (Figura 2).

3. OBIETTIVO RISULTATI CLINICI

Sono evidenti il "commitment" e la forte motivazione del diabetologo ai risultati di efficacia clinica (Figura 3).

4. ASCOLTO, CONTRATTO, PERSONALIZZO

È emersa chiaramente l'importanza che per il medico rappresenta la qualità di vita del paziente. È



Figura 3. OBIETTIVO RISULTATI CLINICI: il commitment e la motivazione del diabetologo ai risultati clinici (esempi di citazioni e immagini dei medici).



Figura 4. ASCOLTO, CONTRATTO, PERSONALIZZO: l'approccio del medico incentrato sull'INDIVIDUO, sul vissuto del paziente e sulla sua qualità di vita (esempi di citazioni e immagini dei medici).

stato riscontrato in modo diffuso lo sforzo degli intervistati nel cercare d'intercettare il vissuto del paziente, da tutti i punti di vista (non solo fisici e biomedici), con l'obiettivo di ricercare l'approccio più adatto per quello specifico INDIVIDUO, perseguendo la logica della terapia personalizzata e intesa con un coinvolgimento del paziente a tutto campo (Figura 4).

5. **EMPATIA, PARTECIPAZIONE**

Il diabetologo condivide, comprende e 'sente' il disagio del paziente (non guarigione, continuo peggioramento, terapia iniettiva), ricercando e sperimentando strategie di supporto e sostegno (Figura 5).

Per quanto riguarda le strategie di cura, sul piano razionale tutti gli intervistati hanno affermato con una



Figura 5. EMPATIA, PARTECIPAZIONE: il diabetologo 'sente' il disagio del paziente e cerca di sostenerlo anche psicologicamente (esempi di citazioni e immagini dei medici).

certa sicurezza quanto esse siano piuttosto standardizzate e che ci si muova in modo abbastanza uniforme, secondo linee guida condivise e riconosciute. Con particolare riferimento alla terapia insulinica, sul piano razionale c'è un accordo pressoché unanime che non solo sia facilmente gestibile, ma anche utile e necessaria fin dall'esordio e che non rappresenti più un problema terapeutico come nel passato.

A fronte di questa descrizione semplice e 'professionalmente lineare' della propria pratica quotidiana però, all'analisi dei percorsi emozionali degli intervistati si sono evidenziate delle interessanti contraddizioni tra la lettura razionale della propria professione e il reale vissuto del medico.

Un aspetto che vale la pena di rimarcare è che quasi tutti gli intervistati riferiscono che, nonostante vi sia una standardizzazione dei percorsi di cura attraverso le linee guida, esse vanno 'interpretate' in quanto la cura deve essere 'personalizzata' sul paziente. **Su questo piano però, benché esso sia clinicamente corretto e auspicabile, si creano inevitabili ambiti di opinabilità su cui ci può essere un'influenza di comportamenti inconsapevoli, determinati da una serie di 'vissuti profondi' del medico che vengono descritti nel seguito.**

Se da un lato circa la metà delle 1.000 citazioni del Knowledge base di Brain & Dia ha riportato il dato confortante dell'importanza per il diabetologo di una medicina incentrata sul paziente (con una coerenza razionale-emozionale), l'altra metà delle citazioni, per la precisione 464, evidenzia alcune insospettabili incongruenze fra la sfera razionale ed emozionale su cui vale la pena di riflettere.

Le 464 citazioni che mettono in luce le incongruenze si riferiscono a 5 MACRO TEMI-CHIAVE:

1. La difficoltà per il medico di gestione della malattia cronica (91 citazioni su 464).
2. Il tentativo del medico di prendere distanza dalle proprie emozioni (103 citazioni su 464).
3. Una sopravvalutazione-fraintendimento della comunicazione verbale come strumento terapeutico (84 citazioni su 464).
4. Scarsa consapevolezza del medico su alcuni aspetti del proprio vissuto e delle proprie reazioni emozionali (123 citazioni su 464).
5. Il pregiudizio sulla terapia insulinica, sia del medico che del paziente (63 citazioni su 464) (Figura 6).

Riassumiamo le principali considerazioni riferite ai temi chiave, che rappresentano gli argomenti di fondo dell'intera ricerca, per il loro forte peso nel quotidiano professionale e la loro potenziale influenza, oltre che sulla serenità del medico come individuo, anche sulle sue scelte professionali, inclusa l'inerzia terapeutica.



Figura 6. I 5 MACRO-TEMI CHIAVE (con l'indicazione del numero di citazioni per ciascuno).

Difficoltà di gestione della cronicità

Il macro-argomento 'Difficoltà di gestione della malattia cronica' raggruppa i seguenti concetti:

1. La malattia cronica non porta alla guarigione e implica una scarsa percezione di self-efficacy per il medico (che spesso riferisce invece di aver intrapreso la sua professione con l'ideale di "salvare" i pazienti).
2. Normalmente il paziente non esprime 'gratitudine' nei confronti del diabetologo che, anzi, talvolta è anche considerato un persecutore. Quando la malattia peggiora si deve gestire la rabbia e la delusione dei pazienti e, da parte alcuni di essi, può succedere di subire quasi una colpevolizzazione per l'insuccesso della cura.
3. Il diabetologo deve saper gestire e comunicare sia gli aspetti tecnico/pratici (sui quali è preparato per definizione), che quelli psicologici (sui quali ciascuno attinge a un bagaglio di competenze e attitudini personali), in una relazione di lunga durata.
4. La gestione della cronicità implica per il diabetologo anche un maggior impegno in termini di tempo, spesso non preso in considerazione.
5. La gestione della cronicità necessita da parte del medico un'attività di supervisione organizzativa in un contesto di carenza di risorse e di cambiamento in termini di organizzazione del lavoro, che implica competenza, tempo e impegno (Figura 7).

COMMENTI

Come abbiamo visto sotto l'ombrello 'difficoltà di gestione della malattia cronica' sono raggruppati una molteplicità di aspetti che contribuiscono a rendere più impegnativa l'attività quotidiana del medico. Certo, la

difficoltà di gestione della malattia cronica è un aspetto oggettivo, che non è possibile modificare nella sostanza, ma si può lavorare sulla sua PERCEZIONE da parte del diabetologo. Infatti, uno dei motivi alla base della 'fatica' del medico nel gestire la patologia cronica è che la sua formazione è improntata alla gestione dell'acuto: dal punto di vista emozionale le aspettative e gli ideali del medico fanno trasparire un rammarico per la mancanza di soddisfazioni quali, ad esempio: "avevo scelto di fare il medico per salvare i pazienti", "se facessi il chirurgo avrei a che fare con pazienti che mi dimostrano la loro gratitudine", "se facessi il chirurgo avrei più soddisfazioni", ecc. Sarebbe pertanto utile valorizzare agli occhi del medico la sua capacità di gestire la patologia cronica, che non genera normalmente soddisfazioni 'adrenaliniche', ma richiede un mix di abilità non comuni.



Figura 7. DIFFICOLTÀ DI GESTIONE DELLA MALATTIA CRONICA: curare il paziente senza poterlo guarire dà poche soddisfazioni (esempi di citazioni e immagini dei medici).



Figura 8. IL MEDICO NON PROVA EMOZIONI: non ci sono particolari emozioni associate alla prescrizione di terapia iniettiva (esempi di citazioni e immagini portate dai medici).



Figura 9. IL MEDICO NON DEVE PROVARE EMOZIONI: il medico, per essere professionale, deve rimanere distaccato (esempi di citazioni e immagini portate dai medici).

Presa di distanza dalle proprie emozioni

Il macro-argomento 'Presa di distanza dalle proprie emozioni' raggruppa i seguenti 'concetti':

1. Il medico deve evitare di farsi manipolare dal paziente: spesso egli tende infatti a fare la vittima ed è importante che il medico sia oggettivo e tenga a distanza le proprie emozioni.
2. Una relazione di cura efficace richiede un certo distacco da parte del medico. Egli deve informare con chiarezza, esaurività e disponibilità, ma non lasciarsi coinvolgere. Il diabetologo non è lo psicologo del paziente: si occupa di diabete e non dei problemi personali (Figure 8, 9).

COMMENTI

Il medico tende a sopprimere le proprie emozioni perché ritiene che favoriscano un coinvolgimento eccessivo nei confronti del paziente e possano condizionare la sua imparzialità oggettiva nel gestire il paziente ('il medico pietoso fa la piaga puzzolente'). Bisogna però chiarire un malinteso di fondo: ciò che andrebbe evitato è che il medico venga TRAVOLTO dalle proprie emozioni, cosa che effettivamente gli impedirebbe una gestione lucida e consapevole del paziente. Per contro, un coinvolgimento consapevole gli consentirebbe di relazionarsi più efficacemente con il paziente.

Inoltre va aggiunto che, paradossalmente, è proprio il fatto di non voler accettare (e quindi gestire) le proprie emozioni, con un COINVOLGIMENTO CONSAPEVOLE, che fa sì che il medico ne venga travolto. Quindi, se la finalità di evitare le proprie emozioni è il travolgimento, quello alla fine è proprio il risultato che si ottiene: le emozioni, se non gestite, producono effetti incontrollati, sopraffanno, favorendo il logoramento e il rischio di burn out. Inoltre, il fatto che il medico cerchi di allontanare le proprie emozioni può

essere intuito dal paziente generando una distonia, con la conseguenza di rendere molto meno proficua la relazione medico-paziente.

Sopravvalutazione-fraintendimento della comunicazione verbale

Il macro-argomento "Sopravvalutazione e fraintendimento della comunicazione verbale" raggruppa i seguenti concetti:

1. C'è un diffuso senso di frustrazione nel non riuscire a trovare modalità comunicative efficaci per "convincere".
2. C'è un diffuso senso di frustrazione nel non riuscire a trovare modalità comunicative efficaci per "convincere". Spesso il medico si rammarica di non riuscire a trasmettere 'quella fiducia' necessaria a convincere il paziente e, quando la sua comunicazione si rivela inefficace, il medico si chiede cos'ha sbagliato.
3. Frequentemente si utilizza la comunicazione (impostazione di setting informativi esauritivi) per responsabilizzare il paziente e si confonde il setting informativo con la relazione di cura
4. Frequentemente si utilizza la comunicazione (impostazione di setting informativi esauritivi) per responsabilizzare il paziente, ma si confonde il setting informativo con la relazione di cura: infatti, quando il medico nonostante gli sforzi 'informativi' non riesce a convincere il paziente lamenta il fatto che 'la relazione non ha funzionato'.
5. Lo sforzo nel cercare di attingere alle migliori competenze di comunicazione è per il medico talvolta un po' 'stancante': deve concentrarsi sugli obiettivi di cura ma non può raggiungerli se non convince il paziente (Figure 10, 11, 12).



Figura 10. SOPRAVALUTAZIONE DELLA COMUNICAZIONE VERBALE: la frustrazione del medico quando non funziona (esempi di citazioni e immagini dei medici).



Figura 12. INADEGUATEZZA DELLA COMUNICAZIONE VERBALE: il bisogno del medico di competenze specifiche (esempi di citazioni e immagini dei medici).

COMMENTI

La malattia cronica richiede al diabetologo un incessante impegno per supportare, convincere e motivare il paziente. Questa 'sfida' spinge il medico a cercare degli strumenti che lo facilitino nel suo compito: le tecniche di comunicazione efficace sembrano rappresentare un validissimo aiuto.

Si confonde però ciò che è 'comunicazione efficace' con ciò che è una buona 'tecnica di comunicazione verbale'. Le tecniche di comunicazione verbale sono utilissime per trasferire al meglio un 'contenuto informativo'. E infatti, spesso il medico dichiara che il suo compito è quello di 'informare' il paziente. Ma la comunicazione efficace non è fatta solo da 'contenuto informativo': se l'obiettivo è quello di comunicare 'per convincere', è necessario anche un corollario di aspetti relazionali che non possono essere trascurati. Quindi,



Figura 11. IL SENSO DI FALLIMENTO COMUNICATIVO: è anche un fallimento nella relazione di fiducia medico-paziente (esempi di citazioni e immagini dei medici).

per riuscire a ottenere la collaborazione e la compliance del paziente, il medico ha bisogno di instaurare un rapporto di fiducia ma, per fare questo, la sola comunicazione verbale non basta: **è necessario sviluppare competenze sul piano relazionale** che, se trascurato, rende vane anche le migliori tecniche di comunicazione verbale.

Scarsa consapevolezza del medico sul proprio vissuto

All'interno del macro-argomento 'Mancanza di consapevolezza sul proprio vissuto da parte del medico' sono contenuti i seguenti concetti:

1. Il diabetologo, nel momento in cui sostiene che la comunicazione di inizio terapia insulinica non gli crea nessun problema, utilizza immagini che denotano ansia e disagio (es. mare in burrasca, situazioni in bilico).
2. Il diabetologo, in momenti diversi dell'intervista, dichiara un vissuto discordante: talvolta dice che mettere un paziente in terapia insulinica non gli crea nessun problema, talvolta dice che lo mette in ansia.
3. Il medico, dopo aver detto durante l'intervista che la terapia insulinica 'è una terapia come un'altra' o 'una delle opzioni terapeutiche nel diabete', dichiara che l'essere arrivati a questa terapia per lui rappresenta un fallimento terapeutico (o l'essere arrivati all'ultima spiaggia) (Figura 13).

COMMENTI

Il medico, per il suo ruolo e la sua formazione, si rispecchia in un modello di medico 'da manuale': obiettivo e razionale. Però, la realtà non è quella del modello ideale. Per esempio, il disagio che il medico dichiara di provare all'idea di comunicare al paziente l'inizio della terapia insulinica, vengono attribuite dal



Figura 13. SCARSA CONSAPEVOLEZZA DEL MEDICO SUL PROPRIO VISSUTO: il conflitto fra la sfera razionale ed emozionale in qualche modo poi viene fuori (esempi di citazioni e immagini dei medici).

medico alle resistenze che prevede da parte del paziente. Poi però il medico, in altri momenti dell'intervista, cita anche il 'senso di fallimento personale' associato all'inizio della terapia insulinica, che è considerata l'ultima opzione terapeutica (il senso di 'fallimento' del medico per non essere riuscito a evitare il peggioramento del paziente). Ma il fallimento personale non ha senso 'razionalmente', poiché il medico ha fatto tutto il possibile per evitare il peggioramento del paziente. Nonostante ciò, è un'emozione presente e non si la si può 'eliminare' ignorandola. Quindi, il medico la evita: peccato che un'emozione negativa che rimane sommersa e non viene elaborata produca ansia e disagio. In conclusione, una maggiore consapevolezza (ovvero la capacità di gestire le proprie emozioni di disagio e di accettare anche ciò che contraddice l'ideale di medico), consentirebbe di ridurre lo 'stretching emozionale', inevitabile quando vi sono dei conflitti interni che vengono ignorati.

Pregiudizi sulla terapia insulinica

Il macro-argomento 'Pregiudizi sulla terapia insulinica' raggruppa i seguenti concetti:

1. È molto diffusa l'opinione che i pazienti MA ANCHE I COLLEGHI siano convinti che l'insulina sia un po' "l'ultima spiaggia".
2. L'insulina viene spesso definita un "tunnel senza uscita" e molti medici dichiarano di aver subito per anni il condizionamento dell'insulina come "l'ultima spiaggia".
3. Alcuni riconoscono di essere loro per primi a trasmettere ai pazienti il concetto che, se non aderiscono alla terapia e al corretto stile di vita, si dovrà poi arrivare all'insulina (contribuendo così ad alimentare nel paziente l'immagine dell'insulina come "spauracchio" e "ultima spiaggia") (Figura 14)

COMMENTI

Alcuni medici considerano la terapia insulinica come 'ultima spiaggia' e, pur sapendo razionalmente che ciò non corrisponde alla realtà scientifica (specialmente dopo le ultime scoperte), hanno questo 'retro-pensiero'. Siccome il preconcetto è contraddetto dalla realtà scientifica, la razionalità del medico lo rifiuta. Ma esso continua ad essere presente a livello inconscio: questo conflitto fra opinione razionale ed emozionale del medico può produrre una proiezione del preconcetto, col risultato che questo viene attribuito ai pazienti o agli altri colleghi.

Questo meccanismo genera anche un circolo vizioso che si auto-alimenta:

- il medico, proiettando il proprio pregiudizio verso il paziente, di fatto gli comunica inconsapevolmente il fatto che l'insulina sia ultima spiaggia (es. 'guardi che se continua a non fare la dieta, prima o poi arriveremo all'insulina!');
- e così, piano piano, il paziente assimila quella convinzione;
- il paziente, che a questo punto ha fatto propria l'opinione dell'insulina come ultima spiaggia, a un certo punto la esternerà al medico, il quale troverà conferma del fatto che è proprio l'opinione del paziente.

Il circolo vizioso che alimenta i temi-chiave

È interessante notare come tutti i macro-temi chiave siano legati in un circolo vizioso e si alimentino reciprocamente. Infatti, le difficoltà di gestione della patologia cronica, aspetto oggettivo che sta al centro del sistema d'influenze (e su cui, a differenza degli altri macro-temi chiave, non si può intervenire in modo sostanziale), viene peggiorato dalla presenza degli altri fattori:

- Il fatto che il medico tenga a distanza le proprie emozioni, fa sì che esse vengano 'ignorate' invece che 'gestite', con l'inevitabile ripercussione di un maggiore impegno psicologico nella gestione del paziente cronico.
- Il fatto che il medico ritenga, in buona fede, che un'informazione chiara ed esaustiva rappresenti uno strumento comunicazionale 'completo' (non dando il giusto peso alle leve che riguardano gli aspetti relazionali) non può che rendere più difficile il tentativo di convincere il paziente, con l'ulteriore conseguenza di rendere più impegnativa la gestione della patologia cronica.
- Il fatto che il medico non sia consapevole di alcune sue contraddizioni fa sì che queste possano influenzare le sue scelte terapeutiche (come ad esempio la convinzione razionale che la terapia insulinica sia 'una terapia come un'altra', 'facilmente gestibile' e che rappresenti 'una delle tante opzioni terapeutiche' e poi ad essa il medico associi un senso di



Figura 14. PREGIUDIZIO INSULINA 'ULTIMA SPIAGGIA': pregiudizio del paziente ma anche del medico (esempi di citazioni e immagini dei medici).

'fallimento personale' per non essere stato di grado di evitare il peggioramento del paziente). Ovviamente il senso di sconfitta associato a una tappa importante nel peggioramento non può che rendere meno facile la gestione della malattia cronica, in cui l'unica prospettiva è il mantenimento o proprio il peggioramento.

- Il fatto che molti medici attribuiscono ai pazienti e ai colleghi il pregiudizio sull'insulina come 'ultima spiaggia' evidenzia la diffusione di un pregiudizio che il medico in genere non attribuisce a se stesso ma agli altri. Tutto ciò fa sì che questa convinzione si autoalimenti in un modo subdolo, a scapito dell'opinione 'scientifica' del medico che vede l'insulina come un'opzione potenzialmente reversibile.

Conclusioni

Come abbiamo visto con un sistema di analisi profonda quali-quantitativa e con dati strutturati alla mano, si evidenziano importanti contraddizioni tra la descrizione dell'attività professionale durante la fase razionale dell'intervista, rispetto ai vissuti descritti (con immagini e metafore) durante la parte emozionale: questo potrebbe spiegarci lo scostamento tra il "dire" ed il "fare" più volte rilevato (Figure 15, 16, 17, 18, 19)

Lo spunto della ricerca sulle insuline, però, è stato un modo per sperimentare un nuovo modo, più profondo, completo e scientificamente solido, per dialogare con L'INDIVIDUO DIABETOLOGO.

In questo modo abbiamo capito 2 cose importanti:

1. Come un argomento apparentemente lineare come il flusso di ragionamento da seguire per decidere se iniziare una terapia iniettiva o meno, incontrovertibilmente strutturato dalle linee guida,



Figura 15. LE CONTRADDIZIONI: scarsa consapevolezza e non accettazione delle proprie emozioni da parte del medico? (esempi di citazioni e immagini dei medici).

abbia rivelato una quantità di fattori relazionali e di vissuto profondo del medico che apparentemente nulla hanno a che fare con le linee guida, ma che in realtà possono avere un peso molto significativo sulle scelte terapeutiche, fornendoci una nuova chiave di lettura della tanto dibattuta inerzia terapeutica;

1. Un tema ancor più importante: abbiamo dovuto convenire, dati alla mano, che lo 'strumento diabetologo' è un sistema complesso che, se ridotto al ruolo di mero 'specialista preparato' (i cosiddetti ambiti del 'sapere' e del 'saper fare'), non riusciremo mai a sfruttarne appieno le potenzialità, oltre a non occuparci seriamente del rischio di burn-out. In questa ricerca l'individuo diabetologo ci ha infatti rivelato (con profusione di dati, citazioni, immagini) che è solo intervenendo sulla sua dimensione umana, unica e individuale, del 'saper essere', che potremmo risolvere molti quesiti che



Figura 16. IL CONFLITTO: il medico 'professionale' è freddo e distaccato? (esempi di citazioni e immagini dei medici).



Figura 17. LE CONTRADDIZIONI: la terapia iniettiva è proprio una terapia come un'altra? (esempi di citazioni e immagini dei medici).

non hanno una valida giustificazione scientifica (come per esempio, appunto, quello dell'inerzia terapeutica). Certo, gli ambiti del 'sapere' e del 'saper fare' sono quelli a noi più familiari, vi si interviene con attività di formazione specifica, ma dobbiamo avere ben chiaro che essi rappresentano solo degli 'strumenti esterni', di cui il medico si appropria per svolgere con più efficacia e competenza la propria professione. Lo 'strumento interno', l'individuo diabetologo, porta in sé un bagaglio di risorse emozionali che invece che essere rimosse o ignorate, andrebbero gestite e valorizzate. Il primo passo però, è quello di RICONOSCERLE, dando loro una dignità e collocandole nella giusta dimensione. Il risultato di un percorso che indirizzi in modo imparziale il 'sapere', il 'saper fare' e il 'saper essere,' non può che essere



Figura 18. LE CONTRADDIZIONI: Siamo un team vincente... o forse no... descrizione all'inizio dell'intervista -a sinistra- e alla fine -a destra- (esempi di citazioni e immagini dei medici).



Figura 19. NO COMMENT...

quello di un medico più consapevole di sé e dell'altro, quindi più in grado di gestire sé e l'altro, quindi più efficace sul piano terapeutico e relazionale.

Discussione

In tutti questi anni dedicati al passaggio da una medicina centrata sulla patologia a una medicina centrata sulla persona si è dedicato molto tempo ad analizzare il paziente e a valorizzare le sue necessità di *persona piuttosto che di organo*. Abbiamo infatti ampliato le nostre competenze imparando a studiare e fenotipizzare il paziente in base alle sue attitudini, capacità di apprendimento, alle sue rappresentazioni di malattia e ai suoi modelli comportamentali, per riuscire a personalizzare il più possibile il nostro intervento e integrare i bisogni della malattia con i bisogni della persona.

Abbiamo studiato le tecniche dell'ascolto attivo, i colloqui motivazionali e abbiamo sempre più standardizzato i percorsi di educazione terapeutica per ottenere il massimo dell'empowerment del paziente-individuo, che rappresenta la strategia di elezione per ottenere un'aderenza alla cura con la necessaria e duratura modifica dello stile di vita, alla base di un successo concreto e di lungo periodo.

Tutto ciò ci ha reso certamente attenti all'altro e ci ha arricchito di strumenti utili per una solida impostazione di quella che definiamo *la relazione di cura*, ormai confermatasi di fondamentale importanza per gestire il paziente cronico.

L'impressione che si ha oggi, alla luce dei risultati di Brain&Dia, è che potrebbe essere utile fare lo stesso percorso sul diabetologo.

Dovremmo *accendere il faro dell'osservazione* sul medico e dare valore alla medicina narrativa *del medico*, alla medicina del *nostro vissuto*. C'è certamente la necessità di guardare il burn-out con altri occhi, forse più privati, e soprattutto di andare a valutare/rivalutare il

significato della relazione medico-paziente e della comunicazione come strumento di cura. Non a caso il board AMD sta riflettendo su come continuare ed ampliare il progetto dopo questa prima fase di sensibilizzazione e presa di coscienza di un nuovo ambito di consapevolezza. C'è la volontà di creare un laboratorio di *addestramento* per arrivare a comprendere come meglio 'utilizzarci' come *strumento di cura*, imparando a riconoscere le nostre capacità relazionali individuali, nonché quelle di comunicazione efficace, per iniziare un nuovo percorso che ci consenta di identificare e abbattere dei pregiudizi che si sono rivelati quali pesanti fardelli per la nostra professione.

Conflitto di interessi: nessuno.

Ringraziamento: Progetto realizzato grazie ad un contributo non condizionante in partnership con Sanofi



BIBLIOGRAFIA

1. Zaltman G. Eliciting Mental Models through Imagery. In: *The Languages of the Brain*, Galaburda AM, Kosslyn SM, Christen Y Eds. Cambridge, Harvard University Press, 2002.
2. Tversky A, Kahneman D. The framing of decisions and the psychology of choice. *Science* 211 (4481): 453-458, 1981.
3. Soon C, Brass M, Heinz HJ, Haynes JD. Unconscious determinants of free decisions in the human brain. 543-545. doi: 10.1038/nn. 2112, 2008.
4. Berlin HA. The Neural Basis of Dynamic Unconscious. *Neuropsychanalysis* 13, 1: 5-31; 32-71, 2011.
5. Libet B. The Experimental Evidence for Subjective Referral of a Sensory Experience Backwards in Time: Reply to P.S. Churchland. *Philosophy of Science* 48: 182-197, 1981.
6. Mlodinow L. *Subliminal how your unconscious mind rules your behavior*. Random House. Print, 2012.
7. Blackmore S. Mind over matter? Many philosophers and scientists have argued that free will is an illusion. Unlike all of them, Benjamin Libet found a way to test it, commentary at Guardian Unlimited, August 28, 2007.
8. Higgie R, Zaltman G. Using the Zaltman Metaphor Elicitation Technique to Understand Brand Images. In: *Advances in Consumer Research*. Vol. 20, edited by L. McAlister, M. Rothschild. Provo, UT: Association for Consumer Research, 1993.
9. Zaltman G. Hidden Minds: When it Comes to Mining Customer's Views, We've Only Scratched the Surface. *Harvard Business Review* 80(6): 26-7, 2002.
10. Wegner DM. *The illusion of conscious will*. Cambridge, MA, MIT Press, 2002.



Nuovi farmaci per l'obesità



G. Riccardi, A.A. Turco
griccardi@unina.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II", Napoli

Parole chiave: Obesità, Farmaci anti-obesità, Lorcaserina, Fentermina-topiramato
Key words: Obesity, Anti-obesity drugs, Lorcaserin, Phentermine-topiramate

Il Giornale di AMD, 2013; 16:265-273

Riassunto

L'obesità è una condizione medica cronica che rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbidità. L'obesità è associata ad alterazioni metaboliche come l'insulino-resistenza, l'ipertensione arteriosa, la ridotta tolleranza al glucosio, la dislipidemia e la malattia cardiovascolare.

Le strategie terapeutiche per l'obesità includono le modifiche dello stile di vita, da sole o associate a terapie farmacologiche. Dal momento che in persone con obesità, le modifiche dello stile di vita sono spesso inefficaci e difficili da implementare a lungo termine, l'aggiunta di una terapia medica sembra essere molto allettante.

In molti paesi, l'Orlistat, è al momento l'unico farmaco disponibile per il trattamento dell'obesità. Sibutramina e Rimonabant sono stati ritirati dal commercio per un aumento del rischio cardiovascolare, associato alla sibutramina, e un aumento di depressione, ansia e irritabilità associate al Rimonabant.

Altri farmaci, come Exenatide, Liraglutide e Metformina, approvati per la terapia del diabete mellito tipo 2, hanno mostrato una sostanziale perdita di peso in alcuni pazienti. Tuttavia recentemente l'FDA ha approvato l'uso di due nuovi farmaci, la Lorcaserina e la Fentermina-Topiramato, per il trattamento dell'obesità associati a modifiche dello stile di vita in adulti obesi con ($IMC >30\text{kg/m}^2$) o sovrappeso ($IMC >27\text{kg/m}^2$) in presenza di almeno una comorbidità (dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete). La Lorcaserina è un agente anoressizzante capace di ridurre il peso corporeo di 5.5Kg dopo 2 anni di terapia. Phentermine-Topiramate determina dopo un anno di terapia una perdita di peso media di circa 12.2 Kg, mantenuta se si prosegue il trattamento.

Summary

Obesity is a chronic medical condition that is expected to become an indirect but leading cause of mortality and morbidity. Obesity results in insulin-resistance, hypertension, impaired glucose tolerance, dyslipidemia and coronary heart disease. The treatment strategies for obesity include lifestyle

changes, either as a single strategy or in conjunction with pharmacological treatments.

Since lifestyle changes are often ineffective and difficult to implement, pharmacological treatment of obesity seems very attractive. In most countries, only orlistat is available as oral medication. Sibutramine (an amphetamine derivative) and rimonabant (a cannabinoid receptor blocker) have been removed from the market due to the increased cardiovascular risk associated with sibutramine and the association of depression, anxiety and irritability with rimonabant.

Other medications like Exenatide, Liraglutide and Metformin approved for type 2 diabetes has shown substantial weight loss in some patients. Recently, FDA approved the use of two new drugs, Lorcaserin and Phentermine-Topiramate, for the treatment of obesity in addition to lifestyle changes in obese adults ($BMI >30\text{kg/m}^2$), or overweight adults ($BMI >27\text{kg/m}^2$) with at least one weight-related co-morbid condition (i.e. dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes). Lorcaserin is a novel anorexic agent that results in an 5.5 kg mean weight loss when used for 1 to 2 years. Phentermine-Topiramate reduces weight by a mean of 12.2 kg, which was maintained for 1 to 2 years of continued treatment.

Introduzione

L'obesità, condizione patologica caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo, è ora endemica in molti paesi sviluppati e in via di sviluppo⁽¹⁾.

L'obesità è una delle maggiori cause di sindrome metabolica, caratterizzata da un cluster di alterazioni metaboliche e/o fattori di rischio cardiovascolare collegati all'insulino-resistenza, che includono adiposità addominale, ridotta tolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL e ipertensione arteriosa⁽²⁾. Quindi, l'obesità si associa ad aumentato rischio di ictus, angina e infarto del miocardio⁽³⁻⁶⁾. Essa inoltre predispone anche ad un aumento di tumori al seno, alla prostata e al colon-retto e si associa a condizioni come sleep apnea, litiasi biliare, osteoartrite e gotta^(1, 4) (Figura 1).

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

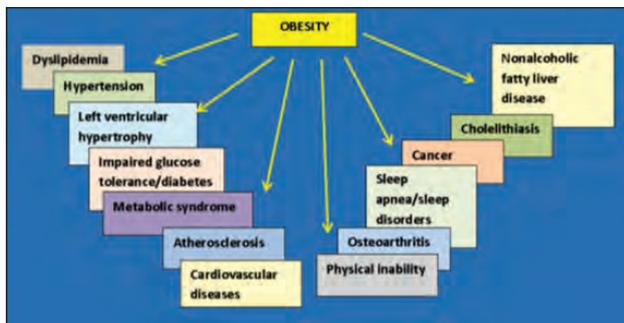


Figura 1. Obesità, complicanze e comorbidità.

Inoltre, l'obesità rappresenta una delle principali cause di mortalità e invalidità.

I tassi di mortalità e il rischio di malattia cardiovascolare aumentano con l'aumentare del grado di sovrappeso e obesità. Il maggiore rischio di morte si manifesta quando i livelli di IMC sono $\geq 29-30 \text{ kg/m}^2$ (7).

Le linee guida NICE CG43 (The National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines for obesity) suggeriscono di definire il grado di sovrappeso o obesità mediante l'uso dell'indice di massa corporea (IMC). Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il termine sovrappeso è definito come un IMC di 25-29,9 kg/m^2 e obesità come maggiore di 30 kg/m^2 . L'obesità è ulteriormente suddivisa in lieve (30-34,9 kg/m^2), moderata (35-39,9 kg/m^2) e grave ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). In termini di raccomandazioni cliniche, i diversi interventi dovrebbero essere considerati in base all'IMC, la circonferenza vita e la presenza di comorbidità.

In genere l'obesità è conseguenza di una scorretta alimentazione e di uno stile di vita sedentario, anche se tra i fattori di rischio vi sono quelli di natura genetica. Il principale approccio alla riduzione del peso corporeo passa quindi per le misure di ordine comportamentale: educazione alimentare ed esercizio fisico.

Negli ultimi anni la chirurgia bariatrica ha acquistato grande rilevanza nel trattamento dell'obesità. Nello studio SOS(8) è stato dimostrato che la chirurgia bariatrica, in soggetti obesi, è associata ad effetti benefici su diabete e altri fattori di rischio cardiovascolari, miglioramento dei sintomi cardiovascolari e della progressione dello spessore intima-media, sleep apnea,

dolori articolari, e qualità di vita(9), ma soprattutto a marcata riduzione della mortalità per tutte le cause, suggerendolo come un trattamento valido per la cura dell'obesità.

Questi risultati sono confermati da uno studio effettuato dal nostro gruppo che dimostra come la chirurgia bariatrica ha effetti positivi non solo sul peso corporeo ma anche sul profilo di rischio cardiovascolare (Capaldo B, Turco AA, Riccardi G, dati non pubblicati).

Si può ottenere lo stesso effetto con i farmaci? Non abbiamo dati su hard endpoint ma sulla base dei risultati ottenuti con la chirurgia bariatrica sembrerebbe lecito ipotizzarlo.

Dal momento che in persone con obesità, le modifiche dello stile di vita sono spesso inefficaci e difficili da implementare a lungo termine, l'aggiunta di una terapia medica può essere di aiuto nella perdita di peso, nel mantenimento della riduzione ponderale e nel miglioramento del profilo glicemico e lipidico. Le linee guida per l'obesità raccomandano la terapia farmacologica in pazienti con IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o IMC 27-30 kg/m^2 in presenza di 1 o più disordini correlati all'obesità.

Numerosi farmaci con effetto anoressizzante sono stati abbandonati nel corso degli anni a causa di effetti tossici seri: fenfluramina e dexfenfluramina (valvulopatie), fenilpropranolamina (ictus), rimonabant (disturbi psichiatrici), sibutramina (infarto e ictus)(10) (Tabella 1). Riteniamo utile, tuttavia, accennare brevemente a quelli che sembravano maggiormente promettenti sul piano clinico.

L'esperienza clinica con sibutramina e rimonabant nel medical management dell'obesità

La sibutramina, sintetizzata in origine come anti-depressivo, agisce a livello centrale inibendo la ricaptazione delle monoamine (principalmente noradrenalina e serotonina) e aumentando così il senso di sazietà.

Nello STORM (Sibutramine Trial of weight Reduction and Maintenance) study, condotto in soggetti non diabetici, James et al hanno dimostrato che la sibutramina (10 mg/die) associata a dieta e modifiche dello stile di vita, riduce il peso corporeo del 12% durante i primi 6 mesi di terapia(11). La perdita di peso è mantenuta nei soggetti che continuano ad assumere la sibutramina, mentre si assiste ad un incremento del peso corporeo nei soggetti che sospendono il trattamento.

Tabella 1. Meccanismo d'azione, effetto sul peso e principali effetti collaterali dei farmaci anti-obesità.

	Meccanismo d'azione	Effetto sul peso	Effetti collaterali
Sibutramina	↓ intake di cibo Inibisce il reuptake di serotonina e norepinefrina	4,5 Kg ad 1 anno (3)	Cefalea, insonnia, secchezza delle fauci, costipazione; la terapia a lungo termine aumenta il rischio di eventi cardiovascolari
Rimonabant	↓ intake di cibo Inibizione selettiva del recettore CB1	4,7-5,4 Kg ad 1 anno (18,20)	Nausea, vertigini, disturbi psichiatrici
Orlistat	↓ assorbimento di grassi Inibizione della lipasi	3 Kg ad 1 anno (3)	Diarrea, steatorrea, flatulenza, dolori addominali

In aggiunta alla perdita di peso si osserva un miglioramento del profilo lipidico con riduzione del colesterolo LDL, VLDL, trigliceridi e aumento del colesterolo HDL⁽¹¹⁾. In un trial più ampio⁽¹²⁾, in cui i pazienti sono randomizzati a sibutramina o placebo per un periodo di 12 mesi, i soggetti trattati con sibutramina hanno una perdita di peso media di 7.1 kg vs i 2.6 kg del placebo. Successivamente lo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), che ha coinvolto 10742 soggetti sovrappeso o obesi con malattia cardiovascolare, ipertensione e diabete, ha dimostrato che dopo un periodo di 6 settimane, i pazienti che ricevevano sibutramina, ottenevano una riduzione di 2.2 kg del peso corporeo, di 2 cm della circonferenza vita, di 3 mmHg la PAS e 1.5 bpm di FC⁽¹³⁾. Tuttavia, nel 2010 un report preliminare dello studio SCOUT ha dimostrato che la sibutramina è associata ad un aumentato rischio eventi cardiovascolari seri non fatali come infarto del miocardio e stroke rispetto al placebo (11.4% vs 10%, Hazard Ratio 1.16; 95% IC, 1.03-1.31) in soggetti con preesistenti condizioni cardiovascolari e che avevano assunto sibutramina per lungo tempo (durata media del trattamento 3.4 anni). Il farmaco è stato successivamente ritirato dal commercio⁽¹⁴⁾. I risultati completi dello studio SCOUT sono stati pubblicati nel Settembre 2010⁽¹⁵⁾.

Il rimonabant è un antagonista dei recettori endocannabinoidi approvato nell'Aprile del 2006 dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA).

Il sistema degli endocannabinoidi gioca un importante ruolo nella fisiologica regolazione dell'intake di cibo, del bilancio energetico e del metabolismo lipidico e glucidico⁽¹⁶⁾. Gli endocannabinoidi agiscono a livello di 2 tipi di recettori⁽¹⁷⁾: CB1, espresso nel SNC e SNP così come dal tessuto adiposo, dal tratto gastroenterico, da fegato e muscolo e sono coinvolti nella stimolazione dell'appetito e nel metabolismo glucidico e lipidico⁽¹⁸⁾; CB2, localizzato nel sistema immunitario⁽¹⁸⁾.

Rimonabant è stato il primo farmaco ad inibire selettivamente il recettore CB1. Quattro ampi clinical trials randomizzati hanno studiato l'uso del rimonabant^(17, 19-21): il Rimonabant In Obesity (RIO) Europe trial e il RIO-North America trial hanno coinvolto pazienti obesi; il RIO-Lipids e il RIO-Diabetes trials hanno coinvolto pazienti con dislipidemia e DM2, rispettivamente. Questi trials mostrano simili effetti del rimonabant sul peso corporeo e sui fattori di rischio cardiovascolare, sui livelli di HDL-C, trigliceridi e sulla prevalenza di sindrome metabolica^(17,19-21). In aggiunta, il RIO-Lipids trial mostra che circa la metà degli effetti del rimonabant su HDL-C e trigliceridi è indipendente dalla perdita di peso e può essere correlata all'incremento dei livelli di adiponectina⁽²⁰⁾. Tuttavia, sono stati riportati eventi avversi seri come un'incrementata incidenza di disturbi psichiatrici (ansia, depressione, irritabilità e aggressione) nel 26% dei pazienti in terapia

con rimonabant vs 14% del placebo⁽²²⁾. Pertanto, nel 2008, l'EMA ha annunciato la sospensione del rimonabant a causa di un aumentato rischio di patologie psichiatriche⁽²³⁾.

Farmaci antiobesità disponibili in Italia: orlistat

L'orlistat è un inibitore della lipasi gastrica e pancreatica che agisce a livello del tratto gastrointestinale. Quando assunto con cibi grassi, inibisce l'idrolisi dei trigliceridi così da ridurre l'assorbimento di monogliceridi e degli acidi grassi liberi, con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di grassi di circa il 30%. In una metanalisi, che ha coinvolto 10.631 partecipanti con BMI medio 36 kg/m², l'orlistat (120 mg 3 volte al giorno) si è mostrato in grado di indurre una perdita di peso di 2,9 Kg in più rispetto al placebo (p<0.001)^(3,24). La perdita di peso è approssimativamente tra il 5 e il 10% rispetto al peso iniziale e si associa a miglioramento del profilo lipidico, del profilo glicemico⁽²⁵⁾ e della pressione arteriosa⁽²⁶⁾, nonché ad una riduzione (p<0.001) dei livelli di TNFα e IL 6⁽²⁷⁾. I principali effetti collaterali dell'orlistat sono prevalentemente gastrointestinali e comprendono scariche di diarrea, steatorrea, dolori addominali, flatulenza e quindi è controindicato in pazienti con sindrome da malassorbimento cronico, in donne in gravidanza o in pazienti con ipersensibilità al farmaco. Gli effetti collaterali gastrointestinali si osservano prevalentemente in pazienti che assumono una dieta ricca in grassi; il farmaco, pertanto, facilita l'adesione ad una dieta più corretta e potrebbe avere un effetto "educativo" sul paziente obeso. L'orlistat riduce l'assorbimento delle vitamine liposolubili, pertanto è raccomandata l'assunzione di supplementi vitaminici⁽²⁸⁾.

In seguito al ritiro dal mercato della sibutramina, l'orlistat è ora il solo farmaco disponibile per la terapia a lungo termine dell'obesità, sia negli USA che in Europa (Italia compresa).

Farmaci antiobesità in corso di sperimentazione clinica

La storia dei farmaci anti-obesità è stata travagliata, con interrogativi che riguardano non solo l'efficacia ma soprattutto gli effetti collaterali. A riaccendere le speranze è stata la recente approvazione, da parte della Food and Drug Administration, l'agenzia Usa per il controllo dei farmaci, di due molecole antiobesità: Lorcaserina e Fentermina-Topiramato.

Agonisti serotoninergici: lorcaserina

La serotonina media i suoi effetti attraverso 14 tipi diversi di recettori. La sottofamiglia 5HT2 contiene 3

Tabella 2. Lorcaserina: effetti sul peso corporeo dei principali trials di fase 3.

	BLOOM (35)	BLOSSOM (34)	BLOOM DM (36)
Pazienti	Non diabetici – età 18-65 a		DM2 (HbA1c 7-10%)
IMC range (Kg/m ²)	30-45 o 27- 45 + comorbidità	30-45 o 27- 29.9 + comorbidità	27-45
N	3182	4008	604
Lorcaserina BID	1595	1603	256
Lorcaserina QD	0	802	95
Durata	2 anni	1 anno	1 anno
Modifiche dello stile di vita	Dieta 600kcal +programma di attività fisica +incontri mensili		
% pz che perdono ≥5% del p.c. vs PBO	47.5% LOR vs 20.3% PBO	47.2% LOR vs 25.0% PBO	37.5% LOR vs 16.1% PBO
% pz che perdono ≥10% del p.c. vs PBO	22.6% LOR vs 7.7% PBO	22.6% LOR vs 9.7% PBO	16.3% LOR vs 4.4 % PBO

distinti sottotipi, 5HT2a, 5HT2b, 5HT2c, attivate da un comune pathway che include l'attivazione delle G-protein^(29,30).

Il recettore 5HT2c è espresso a livello del SNC ed interviene nel controllo dell'umore e dell'appetito. Questo recettore a livello ipotalamico modula l'intake di cibo attraverso l'attivazione del sistema pro-opiomelanocortina (POMC) inducendo ipofagia e aumentando il senso di sazietà⁽³¹⁾, caratteristiche che lo rendono bersaglio ideale di farmaci per il trattamento dell'obesità. Il principale limite allo sviluppo degli agonisti 5HT2c è stata la mancanza di selettività. L'attivazione del recettore 5HT2a può indurre allucinazioni, mentre l'attivazione di 5HT2b, espresso nelle cellule interstiziali delle valvole cardiache, è stata implicata nello sviluppo di insufficienza valvolare e di possibile ipertensione polmonare, associate all'uso di fenfluramina e dexfenfluramina⁽³²⁾, motivo per il quale fenfluramina e dexfenfluramina sono state ritirate dal mercato.

La lorcaserina è un nuovo potente agonista del recettore per la serotonina 5HT2C che mostra elevata selettività verso il sottotipo recettoriale 2c, 15 volte maggiore rispetto al recettore 5HT2a e 100 volte maggiore rispetto a 5HT2b⁽³⁰⁾.

Studi di breve durata (4-12 settimane) hanno dimostrato una significativa e progressiva perdita di peso alle dosi di 10 mg e 15 mg 1v/die (QD) o 10 mg 2v/die (BIS)⁽³¹⁾.

L'efficacia e la sicurezza di Lorcaserina per il trattamento dell'obesità è stata valutata in 3 diversi trials controllati, randomizzati a doppio cieco che hanno posto le basi per l'approvazione del farmaco da parte della FDA il 27 giugno 2012.

I primi 2 trials^(33,34) sono stati effettuati in pazienti obesi tra i 18 e i 65 anni, mentre il terzo⁽³⁵⁾ ha studiato soggetti con DM2 (Tabella 2). L'outcome primario di questi studi era la perdita di peso ad un anno, valutata come percentuale di pazienti che raggiungevano una

perdita di peso pari o maggiore al 5% o percentuale di pazienti che raggiungevano una perdita di peso pari o maggiore del 10% rispetto al basale e la variazione media del peso.

Il BLOSSOM (Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) trial ha studiato 4008 pazienti obesi (IMC 30-45 kg/m²) o sovrappeso (IMC 27-29.9 kg/m²) in presenza di comorbidità concomitanti come ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattia cardiovascolare, IGT (impairedglucosetolerance), sleep apnea⁽³³⁾ randomizzati a ricevere lorcaserina 10 mg QD (n=801), lorcaserina 10 mg BID (n=1602), o

placebo (n=1601) per 52 settimane associati a modifiche dello stile di vita (dieta, esercizio fisico, incontri mensili). Dopo 1 anno di trattamento il 47.2% dei pazienti che ricevevano lorcaserina BID presentavano una riduzione del 5% del peso corporeo versus il 40.2% di quelli che ricevevano lorcaserina QD e il 25% di coloro che ricevevano il placebo ($P<0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). Ottenevano una perdita di peso maggiore del 10% del basale, il 22.6% dei pazienti che ricevevano lorcaserina BID, il 17.4% di quelli che ricevevano lorcaserina QD, e il 9.7% di coloro che ricevevano placebo ($P<0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). In assoluto, la perdita di peso corporeo è stata di 5.8 kg, 4.7 kg e 2.9 kg per lorcaserina BID, lorcaserina QD e placebo, rispettivamente⁽³³⁾; la lorcaserina BID determina una perdita di peso significativamente maggiore rispetto alla lorcaserina QD ($p<0.01$)⁽³³⁾.

Il secondo studio, il BLOOM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management) study, ha arruolato 3182 soggetti tra i 18 e i 65 anni con IMC basale tra 30 e 45 kg/m² o tra 27 to 45 kg/m² in presenza di patologie concomitanti (ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare, dislipidemia, IGT, sleep apnea⁽³⁴⁾). I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere lorcaserina 10 mg BID (n=1595) o placebo (n=1587) per 52 settimane, quindi alla 52 settimana coloro che avevano assunto placebo continuavano per altre 52 settimane (n=697), mentre coloro che avevano assunto lorcaserina venivano randomizzati in un rapporto 2: 1 a continuare con lorcaserina (n=573) o a passare al placebo (n=283).

Ad un anno, il 47.5% dei pazienti che ricevevano lorcaserina e il 20.3% di coloro che ricevevano placebo ($p<0.001$) raggiungevano una perdita di peso del 5% e tale perdita di peso veniva mantenuta dopo 104 settimane in coloro che continuavano ad assumere lorcaserina (lorcaserina vs placebo 67.9% vs 50.3%, $P<0.001$). La perdita di peso è stata del 5.8% (5.8 kg) per lorcaserina rispetto al 2.2% (2.2 kg) per il placebo⁽³⁴⁾.

Il terzo studio, il BLOOM-DM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Obesity and Overweight Management in Diabetes Mellitus) ha arruolato soggetti diabetici con IMC 27-45 kg/m², HbA1c tra 7% e 10%, in terapia con metformina e/o sulfonilurea⁽³⁵⁾. I pazienti, stratificati al baseline in base alla terapia ipoglicemizzante, venivano randomizzati a ricevere per 52 settimane lorcaserina 10 mg BID (n=256), lorcaserina 10 mg QD (n=95), o placebo (n=253) in aggiunta ad un counseling nutrizionale ad ogni visita. Circa il 44.7% dei pazienti che assumevano lorcaserina QD e il 37.5% di quelli che assumevano lorcaserina BID, raggiungevano una perdita di peso del 5% rispetto al 16.1% del gruppo placebo ($P < 0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). Una riduzione del 10% del peso rispetto al basale si osservava nel 4.4% del gruppo placebo, nel 16.3% del gruppo lorcaserina BID e nel 18.1% del gruppo lorcaserina QD ($P < 0.001$ per entrambe le dosi di lorcaserina vs placebo). La perdita di peso è stata di 4.7 kg per lorcaserina BID, 5 kg per lorcaserina QD e 1.6 kg per il placebo. Il trattamento con lorcaserina si associa anche ad una riduzione dei livelli di HbA1c ($-0.9 \pm 0.06\%$ BID; $1.0 \pm 0.09\%$ QD; $0.4 \pm 0.06\%$ P; $p < 0.001$) e della glicemia a digiuno ($-27.4 \pm 2.5\%$ BID; $28.4 \pm 3.8\%$ QD; $11.9 \pm 2.5\%$ P; $p < 0.05$)⁽³⁵⁾.

Dopo 52 settimane di terapia, la lorcaserina è in grado di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare, determinando una riduzione della circonferenza vita, della pressione arteriosa, del colesterolo LDL e dei trigliceridi⁽³⁶⁾, sebbene la significatività clinica di queste riduzioni sia modesta⁽³⁶⁾ (Tabella 3).

La lorcaserina sembra ben tollerata; gli effetti indesiderati più comuni sono stati: cefalea, nausea, vertigini, astenia, secchezza delle fauci, stipsi. Nei pazienti con diabete, gli effetti collaterali sono stati, oltre all'ipoglicemia, cefalea, dolori articolari, tosse e astenia (Tabella 4)⁽³⁶⁾.

Un aspetto importante è che, ad un anno, il rischio relativo di valvulopatia definita dai criteri FDA nei pazienti trattati con lorcaserina, è paragonabile a quella dei pazienti che ricevono placebo (1.16; 95% IC 0.81-1.67)⁽³³⁾.

Tuttavia la lorcaserina non è stata studiata in pazienti con patologia valvolare seria pertanto dovrebbe essere usata con cautela in presenza di tali condizioni.

Tabella 3. Lorcaserina e Fentermina-Topiramato: effetti sul profilo di rischio cardiovascolare; i valori sono espressi come media (limiti di confidenza al 95%).

	LORCASERINA (37)	FENTERMINA-TOPIRAMATO
Circonferenza vita (cm)	-2.51 (-3.04,-1.99)	-9.2 (-9.8, -8.6)
PAS (mmHg)	-0.61 (-1.16,-0.07)	-5.6 (-6.5, -4.6)
PAD (mmHg)	-0.49 (-0.88, -0.11)	-3.8 (-4.4, -3.2)
Col TOT (%)	-1.06 (-1.07, -0.42)	-6.3 (-7.4, -5.3)
Col LDL	-1.29 (-2.32, -0.25)	-6.9 (-8.6, -5.2)
Col HDL	1.82 (-0.05, 3.70)	6.8 (5.5, 8.1)
Trigliceridi	-4.7 (-6.53, -2.87)	-10.6 (-13.9, -7.3)
HbA1c (%)		-0.1 (-0.1, 0)

Fentermina-Topiramato

Fentermina-Topiramato è un nuovo farmaco per il trattamento dell'obesità costituito dall'associazione di Fentermina, molecola anoressizzante ad azione noradrenergica, e Topiramato, farmaco antiepilettico e anti-convulsivante.

La Fentermina è un amina simpatico-mimetica, approvata dal FDA nel 1959 per il trattamento a breve termine dell'obesità alla dose di 37.5 mg/die⁽³⁷⁾, per la quale non sono stati riportati trials randomizzati controllati a lungo termine (>1 anno).

Il Topiramato è un monosaccaride derivato funzionalmente dal sulfamato, approvato per il trattamento dell'epilessia nel 1996 e per la prevenzione dell'emigrania nel 2004⁽³⁷⁾. Gli effetti anoressizzanti del Topiramato sono sconosciuti, ma sembrano essere mediati da neurotrasmettitori o dovuti all'inibizione dell'anidrasi carbonica. Trials randomizzati controllati mostrano che in soggetti obesi, il Topiramato in monoterapia produce una perdita di peso di circa 6-8 Kg dopo 24 settimane di terapia e migliora il profilo lipidico e glicemico e la pressione arteriosa. Tuttavia eventi avversi neuropsichiatrici ne limitano l'uso come singolo agente alle dosi ottimali per la perdita di peso.

Dal momento che diversi pathways neuronali e periferici sono implicati nella regolazione dell'intake di

Tabella 4. Lorcaserina: eventi avversi.

% di pazienti	BLOOM (35) - BLOSSOM (34)		BLOOM-DM (36)	
	Placebo (n 3185)	Lorcaserina 10 mg (n 3195)	Placebo (n 252)	Lorcaserina 10 mg (n 256)
Cefalea	10.1	16.8	7.1	14.5
Infezioni respiratorie	12.3	13.7	14.7	13.7
Vertigini	3.8	8.5	6.3	7.0
Nausea	5.3	8.3	7.9	9.4
Infezioni urinarie	5.4	6.5	6.0	9.0
costipazione	3.9	5.8	4.8	4.3
Secchezza fauci	2.3	5.3	1.2	1.6

Tabella 5. Fentermina-Topiramato: effetti sul peso corporeo nei principali trials di fase 3 [**p*<0.0001 vs placebo (PBO); **p*<0.05 vs placebo].

	EQUIP (39)	CONQUER (40)	SEQUEL (41)
Pazienti	età 18-70a		
IMC range (Kg/m ²)	>35	27-45 + comorbidità	27-45 + comorbidità
N	1267	2487	676
F/T 3.75-23 mg	241	0	0
F/T 7.5-46 mg	0	498	153
F/T 15-92 mg	512	995	295
Durata	1 anno	1 anno	2 anni
Modifiche dello stile di vita	Dieta 600kcal + programma di attività fisica + incontri mensili		
% pz che perdono ≥5% del peso corporeo vs placebo	17.3 (PBO) 44.9 (F/T 3.75-23) ^o 66.7 (F/T 15-92) ^o	21 (PBO) 62 (F/T 7.5-46)* 70 (F/T 15-92)*	30 (PBO) 75.2 (F/T 7.5-46)* 79.3 (F/T 15-92)*
↓ del peso corporeo (% vs basale)	-1.6 (PBO) -5.1 (F/T 3.75-23) -10.9 (F/T 15-92)	-1.2 (PBO) -7.8 (F/T 7.5-46)* -9.8 (F/T 15-92)*	-1.8 (PBO) -9.3 (F/T 7.5-46)* -10.5 (F/T 15-92)*

cibo, della sazietà e dell'omeostasi energetica, la combinazione di questi due farmaci con effetti additivi e sinergici ne potrebbe migliorare la tollerabilità.

Tre studi clinici⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ ne hanno dimostrato l'efficacia sul peso e su molti parametri metabolici in pazienti obesi, un terzo studio su pazienti diabetici sembra suggerire una modesta riduzione dell'HbA1c (Tabella 5).

Il trial EQUIP (Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial) ha arruolato pazienti tra i 18 e i 70 anni con IMC >35 kg/m², glicemia a digiuno >100 mg/dl, e pressione arteriosa >140/90 mmHg⁽³⁸⁾. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (n=512), Fentermina-Topiramato 3.75 mg/23 mg (n=241), o placebo (n=514) per 52 settimane. Tutti i partecipanti ricevevano un counseling sullo stile di vita.

L'outcome primario, la perdita di peso percentuale a 52 settimane, è raggiunto dal 10.9% dei pazienti in terapia con Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg, dal 5.1% dei pazienti con Fentermina-Topiramato 3.75 mg/23 mg e dal 1.6% del gruppo placebo (*p*< 0.001 per entrambe le dosi vs placebo).

La perdita assoluta di peso è stata pari a 14.7 kg per Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg, 7 kg per Fentermina-Topiramato 3.75 mg/23 mg, e 1.8 kg per il placebo.

Entrambe le dosi di Fentermina-Topiramato riducono gli outcomes secondari (circonferenza vita, PAS, PAD, glicemia a digiuno, profilo lipidico), sebbene Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg sia più efficace.

Nel CONQUER study (Effects of Low-Dose, Controlled-Release, Phentermine Plus Topiramate Combination on Weight and Associated Comorbidities in Overweight and Obese Adults) i partecipanti sono stati randomizzati a Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg (n=498), Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (n=995), o placebo (n=994)⁽³⁹⁾.

La perdita di peso è stata del 7.8% (8.1 kg) con Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg, 9.8% (10.2 kg) per Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg, e 1.2% (1.8 kg) per placebo (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo). Il 21%, 62%, e 70% raggiungono una perdita del 5% del peso corporeo, rispettivamente con placebo, Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg, e Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo).

L'analisi di un sottogruppo di partecipanti con dislipidemia e ipertensione arteriosa, ha evidenziato che il trattamento con Fentermina-Topiramato migliora il profilo di rischio cardiovascolare, riducendo pressione arteriosa e trigliceridi, aumentando le HDL-C e riducendo l'uso di farmaci ipolipidizzanti e anti ipertensivi⁽⁴¹⁾ (Tabella 3).

Il SEQUEL study è l'estensione ad 1 anno del CONQUER trial; i pazienti che completano il CONQUER study continuano il trattamento originario per altre 52 settimane (227 placebo, 153 Fentermina-Topiramato 7.5mg/46 mg, e 295 Fentermina-Topiramato 15 mg/92)⁽⁴⁰⁾. Dopo 104 settimane, la perdita di peso percentuale è stata pari 1.8% (2.1 kg) con placebo, 9.3% (9.6 kg) con Fentermina-Topiramato 7.5 mg/15 mg e 10.5% (10.9 kg) con Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo). Quasi l'80% dei partecipanti che ricevono Fentermina-Topiramato 15 mg/92 mg ottengono una riduzione del peso corporeo pari al 5% del basale rispetto al 75% di coloro che ricevono Fentermina-Topiramato 7.5 mg/46 mg e il 30% del gruppo placebo (*p*<0.001 per entrambe le dosi vs placebo). Tali risultati indicano che la perdita di peso è mantenuta durante il secondo anno di trattamento⁽⁴⁰⁾.

Un quarto trial⁽⁴²⁾, su pazienti diabetici ha evidenziato che la terapia con Phentermina-Topiramato 15/92 mg per 28 settimane determina oltre che una significativa riduzione del peso corporeo (9.41Kg vs 2.71 del placebo, *p*<0.001) una riduzione dello 0,3% dell'emoglobina glicata che è statisticamente significativa rispetto al placebo.

I più comuni eventi avversi osservati nei trial clinici includono parestesia, secchezza delle fauci, vertigini, disgeusia, insonnia, stipsi^(38, 39), con un'incidenza che si riduce marcatamente nel secondo anno di trattamento⁽⁴⁰⁾ (Tabella 6).

Nei pazienti con diabete tra gli effetti collaterali va considerato anche il rischio di ipoglicemia.

In base ai risultati di questi studi, Lorcaserina e Fentermina-Topiramato sono stati approvati per il trattamento dell'obesità in pazienti con IMC >30 kg/m² o

IMC >27 kg/m² in presenza di almeno una comorbidità (ipertensione arteriosa, Diabete mellito tipo 2, dislipidemia) in associazione ad un programma di dieta e attività fisica. La Lorcaserina sarà disponibile in capsule da 10mg da assumere 2 volte al giorno, ogni 12 ore. È raccomandata la sospensione del farmaco se non si ottiene almeno il 5% di perdita di peso corporeo dopo 12 settimane di terapia, in quanto è improbabile che un trattamento più prolungato possa portare ad una perdita di peso significativa. La terapia con Fentermina-Topiramato inizia con la dose di 3.75/23 mg in unica somministrazione mattutina e dopo 14 giorni si aumenta a 7.5/46 mg. Se dopo 12 settimane non si ottiene un calo ponderale di almeno il 3%, è consigliabile sospendere la terapia o incrementare progressivamente fino al massimo dosaggio. È comunque raccomandata la sospensione del farmaco se non si ottiene almeno il 5% di perdita di peso corporeo dopo 12 settimane di terapia.

Tabella 6. Fentermina-Topiramato: eventi avversi (*p<0.0001 vs placebo; Sp>0.0005 vs placebo; ^p<0.0007 vs placebo; ^p<0.005 vs placebo).

% di pazienti	EQUIP (N= 1264) 56 week			CONQUER (N= 2485) 56 week			SEQUEL (N= 676) 108 week		
	placebo	Low	Full	placebo	Low	Full	placebo	Low	Full
Secchezza fauci	3.7	6.7	17.0*	2.0	13.0*	21.0*	0.4	0.7	1.4
Parestesia	1.9	4.2	18.8*	2.0	14.0*	21.0*	0.0	0.7	3.4
Costipazione	6.8	7.9	14.1*	6.0	15.0*	17.0*	3.1	7.2	4.1
Disgeusia	1.0	1.3	8.4*	1.1	7.0*	10.0*	0.0	0.7	1.0
Inonnia	4.9	5.0	7.8	5.0	6.0	10.0*	3.5	5.9	3.7
Vertigini	4.1	2.9	5.7	3.0	7.0§	10.0*	0.9	1.3	0.3
Disturbi dell'attenzione	0.6	0.4	3.5°	0.8	2.0	4.0*			
Irritabilità	0.6	1.7	4.5*	0.8	3	7.0*			
Depressione	1.2	3.3	4.7°	3.0	3.0	4.0	7.9	3.9	8.1

Pochi sono i dati su soggetti non diabetici: è riportata una perdita di peso di circa 3 Kg in 24 settimane di terapia. In pazienti che continuano il trattamento per più di 3 anni, è stata riportata una perdita di peso pari a ~5.3-5.7 kg^(46,47); la terapia con exenatide può portare ad una perdita di peso di circa 4 kg in più rispetto a quanto si ottiene nel gruppo trattato con le modifiche dello stile di vita + placebo⁽⁴⁷⁾.

Nello studio LEAD-2, la liraglutide associata alla metformina si è dimostrata più efficace nel ridurre il peso corporeo (riduzione media del peso corporeo: 2.1, 3.0, 2.9 con 0.6, 1.2, 1.8 mg di liraglutide, rispettivamente) rispetto al gruppo di controllo (metformina in monoterapia e metformina + glimepiride) dopo 2 anni di trattamento. La perdita di peso era significativamente maggiore nel gruppo Liraglutide + Metformina rispetto al gruppo Glimepiride + Metformina (0.70 Kg; p<0.0001) e nei gruppi Liraglutide 1.2 + Metformina e Liraglutide 1.8 + Metformina vs Metformina in monoterapia (1.8 Kg; p=0.02 e p=0.04 per 1.2 e 1.8 rispettivamente)⁽⁴⁸⁾.

Un'altra metanalisi, che ha valutato gli effetti di liraglutide e exenatide su peso corporeo, frequenza cardiaca e pressione arteriosa, conferma una significativa riduzione del peso corporeo con gli analoghi del GLP1: il peso si riduce di 3.31 Kg (da -4.05a -2.57) rispetto al controllo attivo e di 1.22 Kg (da -1.51 a -0.93 Kg) rispetto al placebo⁽⁴⁹⁾.

Conclusioni

Obiettivi a lungo termine nella gestione dell'obesità sono molto difficili da raggiungere con le attuali opzioni terapeutiche.

Diversi farmaci già approvati, come la sibutramina e il rimonabant, sono stati ritirati dal mercato a causa di effetti collaterali.

Farmaci ipoglicemizzanti con effetti antiobesità

Esistono diversi farmaci ipoglicemizzanti che favoriscono il calo ponderale anche se al momento non presentano indicazioni specifiche per il trattamento dell'obesità. La metformina, è l'unico farmaco anti-diabete che è stato dimostrato, in studi clinici a lungo termine, in grado di ridurre la mortalità e prevenire lo sviluppo di diabete⁽⁴³⁾; in alcuni studi la perdita di peso con questo farmaco è stata osservata anche in individui non diabetici. La metformina non è approvata per la terapia dell'obesità ma è farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete mellito tipo 2, soprattutto nei pazienti in sovrappeso o obesi.

Liraglutide e exenatide, sono analoghi del GLP1 (glucagon-like peptide 1), utilizzati per il trattamento del diabete mellito tipo 2. Come il GLP-1 sopprimono l'appetito, ritardano lo svuotamento gastrico e riducono il peso corporeo, anche in individui non diabetici⁽⁴⁴⁾. Questi farmaci al momento non hanno indicazioni per il trattamento dell'obesità ma per il controllo glicemico nei pazienti con diabete tipo 2.

Una recente meta-analisi di Fakhoury et al.⁽⁴⁵⁾ su 38 clinical trials placebo-controllati ha valutato l'efficacia e la sicurezza di farmaci ad azione incretinica in pazienti con diabete tipo 2. La meta-analisi conferma un'associazione positiva tra l'uso di exenatide e una significativa perdita di peso (da 2 a 4 Kg).

Non vi sono al momento molte opzioni farmacologiche disponibili e alcuni dei farmaci offrono vantaggi limitati rispetto all'intervento sullo stile di vita; inoltre, il costo e gli effetti collaterali impongono di limitare il loro utilizzo a casi particolari. Nel paziente diabetico di tipo 2 obeso occorre attentamente valutare gli effetti dei diversi farmaci ipoglicemizzanti sul peso corporeo privilegiando, se non ci sono ragioni ostative, l'uso di quelli maggiormente efficaci sulla riduzione ponderale (Metformina, Analoghi del GLP1).

Lorcaserina e Fentermina-Topiramato sono stati recentemente approvati per la terapia dell'obesità. I risultati dei trials clinici sono molto promettenti ma al momento gravati da non trascurabili effetti collaterali.

Uno dei maggiori limiti alla diffusione di questi agenti sarà il loro costo. Si stima un costo annuale di circa 1500\$ per la lorcaserina e circa \$2200 per Fentermina-Topiramato; il costo per ogni kg perso è approssimativamente \$265 per lorcaserina e \$180 per Fentermina-Topiramato, rispettivamente⁽⁵⁰⁾.

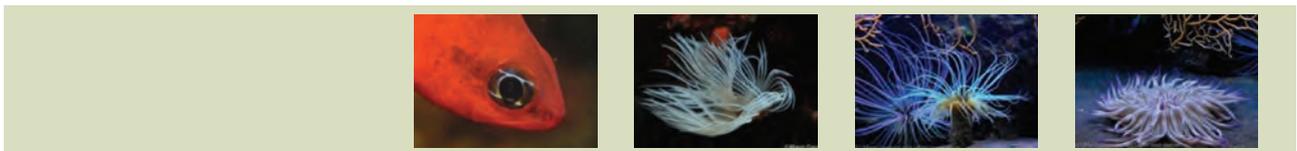
Il trattamento farmacologico dell'obesità diminuisce il peso corporeo e sembra in grado di ridurre anche il rischio di patologie associate all'obesità. Pertanto, trials clinici di lunga durata sono necessari per determinare se questi nuovi farmaci producono eventuali riduzioni negli outcomes clinici, cardiovascolari e di mortalità, e per valutare il rapporto efficacia/effetti collaterali della terapia medica a confronto con quello della chirurgia bariatrica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 366: 1197-1209, 2005.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-1428, 2005.
- Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD004094, 2004.
- Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs* 10 (5): 321-34, 2010.
- World Health Organisation (WHO). Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic - Report of a WHO Consultation on Obesity, 3-5 June 1997. WHO/NUT/NCD/98.1 1998.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and risk of heart failure. *N Engl J Med* 347(5): 305-13, 2002.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med* 363: 2211-9, 2010.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 357: 741-52, 2007.
- Sjöström L. Surgical intervention as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine* 13: 213-30, 2000.
- Khan A, Raza S, Khan Y, et al. Current Updates in the Medical Management of Obesity. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 6: 000-000, 2012.
- James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weightloss: A randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. *Lancet* 356(9248): 2119-25, 2000.
- Kaukua JK, Pekkarinen TA, Rissanen AM. Health-related quality of life in a randomised placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(4): 600-5, 2004.
- Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 28: 2915-2923, 2007.
- European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine. Press release of the European Medicines Agency, London, January 21, 2010. Available from: URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>.
- James WT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med* 363: 905-17, 2010.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 3: 771-784, 2004.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365: 1389-1397, 2005.
- Butler H, Korbonits M. Cannabinoids for clinicians: the rise and fall of the cannabinoid antagonists. *Eur J Endocrinol* 161: 655-662, 2009.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 761-775, 2006.
- Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353: 2121-2134, 2005.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 368: 1660-1672, 2006.
- Samat A, Tomlinson B, Taheri S, et al. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 3: 187-193, 2008.
- Li M, Cheung BM. Pharmacotherapy for obesity. *Br J Clin Pharmacol* 68: 804-810, 2009.
- Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142: 532-546, 2005.
- Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 25 (9): 1123-8, 2002.
- Schneider R, Goltzman B, Turkot S, et al. Effect of weight loss on blood pressure, arterial compliance, and insulin resistance in normotensive obese subjects. *Am J Med Sci* 330: 157-160, 2005.
- Samuelsson L, Gottsater A, Lindgarde F. Decreasing levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diabetes Obes Metab* 5(3): 195-201, 2003.
- Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: A critical review. *Drug Saf* 31(1): 53-65, 2008.
- Miller KJ. Serotonin 5HT2c receptor agonist: potential for the treatment of obesity. *Mol Interv* 5(5): 282-291, 2005.

30. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, et al. Lorcaserin, a Novel Selective Human 5-Hydroxytryptamine_{2C}Agonist: in Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 325: 577-87, 2008.
31. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT_{2C}agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* 17(3): 494-503, 2009.
32. Bello NT, Liang NC. The use of serotonergic drugs to treat obesity - is there any hope? *Drug Des Devel Ther* 5: 95-109, 2011.
33. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight-loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3067-3077, 2011.
34. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 363: 245-256, 2010.
35. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity* 20: 1426-1436, 2012.
36. Chan EW, He Y, Chu CSL, et al. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obesity Reviews* 14: 383-392, 2013.
37. Harold Bays. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8(12): 1777-1801, 2010.
38. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial. *Obesity* 20: 330-342, 2011.
39. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377: 1341-1352, 2011.
40. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 95: 297-308, 2012.
41. Davidson MH, Tonstad S, Oparil S, et al. Changes in Cardiovascular Risk Associated With Phentermine and Topiramate Extended-Release in Participants With Comorbidities and a Body Mass Index ≥ 27 kg/m². *Am J Cardiol* 111: 1131-1138, 2013.
42. Clinical Trials.gov NCT00600067.
43. Holman RR, Paul SK, Bethal MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
44. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 86(1): 44-57, 2010.
45. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24(1): 275-86, 2008.
46. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 123 (5): 468-e9-17, 2010.
47. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 204-212, 2013.
48. Robinson LE, Holt TA, Rees K et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3: e001986, 2013.
49. Taylor JR, Dietrich E, and Powell JG. New and Emerging Pharmacologic Therapies for Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Obesity. *Clinical Therapeutics* 35(1): A3-A17, 2013.



Diabete nell'anziano: quali novità



V. Fiore¹, M.A. Pellegrini²
vincenzo.fiore@fastwebnet.it

¹ UOC Medicina-Geriatria, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli (Rm) - Area Endocrino-Metabolica;

² SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Parole chiave: Anziano diabetico, Fragilità, Ipoglicemia, Comorbidità, Disabilità

Key words: Diabetes in elderly, Frailty, Hypoglycaemia, Comorbidity, Disability

Il Giornale di AMD, 2013; 16:274-279

Riassunto

Numerosi studi hanno dimostrato che il Diabete Mellito rappresenta un importante fattore di rischio per il decadimento cognitivo con incremento dell'incidenza di demenza pari a 2-3 volte rispetto ai non diabetici. Su queste basi è stata suggerita l'opportunità di inserire tra i test di screening anche la valutazione cognitiva. Questa potrebbe essere parte integrante della Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) che rappresenta un processo d'identificazione e integrazione di problematiche fisiche, funzionali e psico-sociali, soprattutto nell'anziano fragile. Per quanto concerne gli eventi cardiovascolari, è sempre più evidente il vantaggio di un efficace controllo pressorio e del quadro lipidico. L'esiguità di studi concernenti la nutrizione nell'anziano diabetico ha indotto le principali società scientifiche a suggerire cautela nell'entità della quota di restrizione calorica e dei diversi nutrienti per il maggior rischio di malnutrizione. L'anziano fragile e/o con comorbidità può andare incontro a episodi ipoglicemici severi con gravi ricadute sullo stato psico-fisico; per tale motivo sono raccomandati obiettivi metabolici non troppo ambiziosi, privilegiando farmaci a basso rischio ipoglicemico. In conformità a queste considerazioni, Il Gruppo di Studio AMD, "Diabete nell'Anziano" propone un ulteriore percorso farmacologico personalizzato dedicato al paziente anziano fragile. A tale proposito, è auspicabile l'implementazione di questo algoritmo per l'anziano diabetico in alcuni setting assistenziali specifici come i reparti ortopedici per acuti e le Residenze Sanitarie Assistite (RSA) territoriali. Infine, allo scopo di promuovere la cultura dell'anziano diabetico e di divulgare le evidenze emerse degli Annali AMD, il Gruppo di Studio "Diabete nell'Anziano" ha messo a punto un progetto (Diana) di confronto e critica tra i diabetologi italiani.

Summary

Several studies have shown that Diabetes Mellitus is a major risk factor for cognitive impairment with an increase

in the incidence of dementia by 2-3 times in diabetic subjects compared to non-diabetics. The close relationship between diabetes and impaired functional status requires all elderly patients, especially the frail ones, to have an assessment of both physical and cognitive function using the Multidimensional Geriatric Assessment (VGM) or the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)CGA.

With regard to cardiovascular risk, it is increasingly evident also in older people with diabetes the advantage of an effective blood pressure and lipid profile control. The paucity of studies related to nutrition in elderly diabetic patients has led major scientific societies to suggest caution in caloric restriction and reduction of other nutrients intake for the increased risk of malnutrition. In addition, since older people with diabetes may have varying levels of nutritional impairment that may influence and modify the impact of other comorbidities a nutritional screening assessment tool should be used routinely. Elderly with frailty and/or comorbidities are more prone to severe hypoglycemic episodes with serious consequences for the physical and mental state, for this reason too ambitious metabolic targets are not recommended, focusing more on low-risk hypoglycemic drugs. Based on these considerations, AMD Study Group, "Diabetes in the Elderly" offers an additional option for the personalization of pharmacological treatment in these subjects suggesting an algorithm dedicated to frail diabetic patient. In this regard, it is desirable to implement this algorithm in some specific hospital and territorial care settings such as orthopedic departments and nursing homes (RSA). Finally, in order to promote the knowledge on elderly with diabetes and to disclose the evidence come out from the AMD Annals, the Study Group on "Diabetes in the Elderly" has developed a project (Diana) for critical discussion among Italian diabetologists.

Nel 2011, AMD ha scelto di dar vita a un gruppo di lavoro dedicato all'assistenza dell'anziano diabetico, coordinato dalla dott.ssa Maria Antonietta Pellegrini, che nel suo mandato prevedeva, tra l'altro, di promuove

Basato sulla tavola rotonda tenutasi nel corso del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013. Partecipanti: Marco Comoglio (conduttore), Paola Marta Bollati, Riccardo Candido, Anna Vittoria Ciardullo, Giuseppe Felace, Vincenzo Fiore, Patrizio Marnini, Maria Antonietta Pellegrini, Andrea Perrelli, Claudio Taboga, Sergio Tondini.

vere la diffusione della "cultura" della clinica del diabetico anziano e del grande vecchio. In occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, nell'ambito degli "incontri con l'esperto" è stata presentata una sintesi del lavoro realizzato dal gruppo e sono state messe a fuoco alcune criticità peculiari dell'anziano diabetico. Di seguito, sono riassunte le principali problematiche espresse dai componenti del Gruppo di Studio AMD "Diabete nell'anziano".

Esiste una relazione tra diabete e deficit cognitivo?

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che il Diabete Mellito (DM) rappresenta un importante fattore di rischio per il decadimento cognitivo con incremento dell'incidenza di demenza di 2-3 volte rispetto ai non diabetici. La malattia di Alzheimer (AD) e la Demenza Vascolare (DV) rappresentano i disturbi cognitivi più frequentemente associati al diabete, soprattutto nei soggetti con più lunga durata di malattia. Morfologicamente, prevale l'interessamento dell'area frontale con alterazioni dell'efficienza psicomotoria, della velocità di elaborazione del pensiero e delle funzioni esecutive, come la memoria. Queste modificazioni assumono maggiore rilievo nei soggetti con età più avanzata. I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali la malattia diabetica favorisce il danno cerebrale sono rappresentati dall'iperglicemia cronica, dalla variabilità indotta dalle escursioni glicemiche estreme con conseguente stress ossidativo, nonché da i ripetuti eventi ipoglicemici. Questi meccanismi agirebbero sia direttamente sia attraverso il danno micro e macro vascolare, in particolar modo nella demenza vascolare. Nel caso della malattia di Alzheimer (DV) gli alterati livelli cerebrali d'insulina sarebbero responsabili della neurodegenerazione (depositi di amiloide e formazione di placche neuro fibrillari) con un incrementato rischio in soggetti portatori della variante allelica APOE-4. Al danno cerebrale può contribuire anche la coesistenza di comorbilità spesso presenti nel soggetto diabetico come l'iperlipidemia e l'ipertensione. Il deficit cognitivo, pertanto, dovrebbe essere considerato tra le complicanze del diabete mellito a lungo termine. Le ripercussioni di questo disturbo sulla qualità della vita dell'anziano diabetico suggeriscono l'opportunità dell'inserimento nella valutazione clinica anche di un'accurata valutazione cognitiva come test di screening⁽¹⁻⁴⁾.

La valutazione multidimensionale nell'anziano diabetico: opportunità o necessità?

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)

è un processo d'identificazione e integrazione di problematiche fisiche (*comorbidità, stato cognitivo*), funzionali (*disabilità, grado di autonomia*), psico-sociali (*stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento*) nell'anziano, soprattutto se fragile, permettendo di pianificarne l'assistenza socio-sanitaria. La VGM nell'Anziano Diabetico potrebbe essere considerata una necessità perché permette:

- di misurare e monitorare le multicondizioni patologiche di un anziano particolare come quello diabetico (espressione emblematica della multipatologia)
- di contestualizzare le multicondizioni alla vita biologica e sociale per poter intervenire nella maniera più appropriata
- di pianificare tipo e modalità d'intervento assistenziale
- di migliorare la *Qualità e la Aspettativa di Vita*, preservando le capacità residue
- di ridurre i costi sanitari

Ma la VGM nell'Anziano Diabetico è anche una opportunità per il diabetologo, perché permette di:

- specializzare ulteriormente le competenze ricorrendo al geriatra o ad altre figure specialistiche solo in caso di criticità della valutazione.
- focalizzare problematiche subcliniche (es. demenza, depressione)
- evitare la ridondanza di appuntamenti clinici e spostamenti in una persona che ha limitazione di forza e mezzi, selezionandone le problematiche da approfondire
- elevare qualitativamente la prestazione specialistica a fronte della facilità di esecuzione⁽⁵⁻⁸⁾.

Oltre la glicemia: quale gestione degli altri fattori di rischio cardiovascolare nell'anziano con diabete?

Sebbene, nel paziente anziano con diabete, non esistano certezze sulla possibilità che un ottimo controllo glicemico possa contribuire a prevenire le complicanze croniche soprattutto macrovascolari, si consolida sempre di più la base scientifica a favore dei vantaggi di un efficace controllo pressorio e del quadro lipidico in relazione agli eventi cardiovascolari. In questa popolazione, tuttavia, i target pressori sono diversi. Nell'anziano con diabete (DM) sembra essere appropriato l'obiettivo di mirare a target pressori inferiori a 150/90 mmHg e soprattutto per i pazienti con proteinuria e/o insufficienza renale, a valori minori a 140/80 mmHg. Nel diabetico anziano, i farmaci di prima linea nel trattamento dell'ipertensione arteriosa sono gli ace-inibitori, gli AT1 antagonisti (in particolar modo se coesiste microalbuminuria e proteinuria), i calcio-antagonisti, i diuretici tiazidici e i beta-bloccanti (in quest'ultimo caso esistono opinioni contrastanti nel

rapporto tra utilità e svantaggi nell'anziano). Dati altrettanto convincenti sono quelli che dimostrano l'efficacia del trattamento della dislipidemia nell'anziano con diabete. Una riduzione del colesterolo LDL del 30-40%, anche nell'anziano, determina una riduzione del 35% della mortalità totale, del 42% della mortalità coronarica e del 30-45% degli eventi cardiovascolari maggiori, con un *number need to treat* (NNT) per la popolazione anziana pari a 11 per prevenire un evento coronarico e di 22 per prevenire la mortalità coronarica a 5 anni. Gli obiettivi lipidici non sembrano differire in questa popolazione rispetto a quella di età inferiore⁽⁹⁻¹²⁾.

Quali indicazioni nutrizionali nel diabetico anziano?

L'esiguità di studi riguardanti la nutrizione nell'anziano diabetico ha indotto le principali società scientifiche a suggerire cautela nell'entità della quota di restrizione calorica e dei diversi nutrienti per il maggior rischio di malnutrizione. Rispetto all'adulto, i criteri e gli strumenti di valutazione nutrizionale nell'anziano sono diversi a causa del ridotto fabbisogno calorico e della modificata composizione corporea (il BMI ottimale per l'anziano si colloca nella fascia del sovrappeso per l'adulto); sicché, è necessario evitare regimi dietetici restrittivi e incontrollati al fine di non incorrere in stati carenziali vitaminici e minerali e di non favorire l'osteoporosi e la sarcopenia. L'adozione di una dieta varia e completa dei diversi substrati nutritivi come quella mediterranea, in associazione all'esercizio fisico (per prevenire la sarcopenia), oltre a ridurre il rischio cardiometabolico, preserva lo stato nutrizionale dell'anziano e ne migliora la qualità della vita. Nei casi in cui si richiedano moderati regimi restrittivi può rendersi necessaria l'integrazione di calcio e vitamina D, mentre la presenza di comorbidità quali dislipidemia, ipertensione, insufficienza renale, suggerisce una particolare attenzione nel limitare la somministrazione di proteine, lipidi e sodio. La chirurgia bariatrica non ha ancora una collocazione definita per l'anziano. Dai dati esistenti, essa induce gli stessi risultati metabolici ottenuti nell'adulto ma è gravata da maggiori morbilità e mortalità postoperatorie, sebbene abbia avuto finora un utilizzo limitato nella terapia dell'anziano diabetico⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Come prevenire l'ipoglicemia nel soggetto anziano con comorbidità e fragilità?

L'anziano fragile e/o con comorbidità può andare incontro a episodi ipoglicemici severi che possono provocare cadute e disabilità o slatentizzare eventi cardio-

cerebro-vascolari, demenza, etc.; in taluni casi possono essere fatali. Nell'anziano i valori considerati come cut-off per riconoscere un'ipoglicemia sono più bassi (54 mg/dl) rispetto al giovane e all'adulto (neuroglicopenia). Al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico, il Gruppo di Studio "Diabete nell'Anziano" ne suggerisce la prevenzione invitando al rispetto di alcune regole basate su: una valutazione complessiva olistica (valutazione multidimensionale) che prenda in esame le comorbilità, lo stato di fragilità, i farmaci assunti, gli aspetti nutrizionali-socio-economici e assistenziali. Al tempo stesso è fondamentale porsi obiettivi metabolici non troppo ambiziosi, tenendo conto delle complicanze, della funzione renale e dell'autonomia del paziente, privilegiando farmaci a basso rischio ipoglicemico e programmando un percorso di educazione terapeutica globale che consideri anche il "care-giver"⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

È auspicabile un algoritmo terapeutico per l'anziano fragile?

Nel 2011, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), consapevole della necessità che la terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2 (T2DM) dovesse essere personalizzata alle caratteristiche del paziente, elaborava dei "percorsi d'intervento farmacologico" (i cosiddetti Algoritmi) che si prefiggevano di aiutare i medici a definire, sul singolo paziente, gli obiettivi metabolici e le strategie terapeutiche più appropriate per raggiungerli. Questa schematizzazione del trattamento era tuttavia lacunosa nei confronti del paziente anziano (definito come paziente con età > di 70 anni), caratterizzato limitatamente alla definizione degli obiettivi metabolici da raggiungere, in rapporto alla presenza o meno di complicanze micro/macrovascolari. In realtà, la caratterizzazione del diabete nell'anziano, indipendentemente dalla presenza o meno di complicanze specifiche, pone l'attenzione su diversi aspetti:

– L'aumento della prevalenza del T2DM e dell'aspettativa di vita fa presumere che nelle prossime decadi i soggetti anziani rappresenteranno la maggior parte dei pazienti diabetici.

– Gli "Anziani Diabetici" sono un gruppo molto eterogeneo (malattia neodiagnosticata in età senile o malattia di lunga durata contestualizzata a un dignitoso stato psico-fisico o associato a comorbilità croniche e a disabilità più o meno invalidanti che condizionano l'aspettative di vita).

– La peculiarità dell'anziano è resa tale dalle frequenti problematiche socio-familiari, economiche, ambientali in cui un fattore scatenante (anche iatrogeno) aumenta la probabilità di morbilità acuta, ospedalizzazione, comparsa di sindromi geriatriche configurando il quadro della "Sindrome Clinica da Fragilità" (riduzione delle riserve biologiche e funzionali con aumentata vulnerabilità a uno stimolo stressante).

- Gran parte degli anziani fragili, ospiti nelle residenze assistenziali è portatore di DM
- La necessità di non “appesantire” una già corposa politerapia
- La presenza di studi osservazionali che evidenziano come negli anziani diabetici ospiti di residenze assistenziali, livelli di emoglobina glicata meno “aggressivi” siano associati a un minore declino funzionale e a un minor rischio di morte.

In conformità a queste considerazioni, Il Gruppo di Studio “Diabete nell’Anziano” ha ritenuto opportuno proporre un ulteriore percorso personalizzato dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbidità per raggiungere obiettivi metabolici commisurati alle caratteristiche di questa tipologia di pazienti. L’algoritmo riflette le opinioni degli Autori (basate sull’esperienza clinica e sul buon senso) supportate, quando possibile, dalle evidenze della letteratura. Come tale, è classificabile con un livello di prova VI secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee-Guida. Gli obiettivi terapeutici nell’anziano con DM devono mirare a: controllare l’iperglicemia per mantenere il paziente asintomatico quanto più a lungo; garantire la migliore qualità di vita possibile; evitare l’ipoglicemia e prevenire le complicanze acute e croniche. Una emoglobina glicata compresa fra 7,6% e 8,5% (60 ÷ 69 mmol/mol) rappresenta un target metabolico sufficiente a garantire questi obiettivi. L’obiettivo è fornire indicazioni d’intervento per conseguire gli obiettivi sopradescritti in un regime di sicurezza (quanto più possibile) avendo bene in mente che l’ipoglicemia in questi pazienti può essere responsabile di eventi pericolosi

La Metformina rimane un’opzione terapeutica fondamentale anche nel paziente anziano fragile; tuttavia è tassativa una valutazione del filtrato glomerulare (VFG) con la formula MDRD (o CKD-EPI): per valori di VFG < a 45 ml/min, la prescrizione del farmaco andrà valutata con prudenza, considerando episodi anamnestici di brusco peggioramento della funzionalità renale o, per esempio, il concomitante uso di diuretici o farmaci nefrotossici (es. i FANS). La Metformina è assolutamente controindicata sotto i 30 ml/min di VFG così come non è consigliabile in condizioni di cardiomiopatia dilatativa emodinamicamente instabile, insufficienza respiratoria cronica, malnutrizione e anoressia. Nel caso sia necessario potenziare il trattamento a base di Metformina oppure quando quest’ultima sia controindicata, le molecole della classe dei DPP4-I rappresentano una scelta sicura ed efficace per la loro capacità di migliorare il controllo glico-metabolico senza provocare ipoglicemia. Gli inibitori della DPP4 sono i soli farmaci a poter vantare trials d’intervento su pazienti anziani e in oltre 5 anni di uso clinico hanno dimostrato un eccellente profilo di sicurezza senza provocare seri eventi avversi. Possono essere usati (a dosaggio ridotto) fino a gradi estremi di riduzione della funzione renale; inoltre, sembrerebbero possedere ef-

fetti “ancillari” particolarmente interessanti come la diminuzione del rischio di fratture, un miglioramento del profilo lipidico e una diminuzione del rischio cardiovascolare. Tra le possibilità terapeutiche in aggiunta (o in alternativa) alla Metformina, figurano le Sulfoniluree a basso rischio d’ipoglicemia come Gliclazide, Glipizide e Glimepiride. È stato posto l’accento come tutte le Linee Guida, controindichino l’uso della Glibencamide in questi pazienti. In caso di fallimento della terapia ipoglicemizzante orale, l’uso degli analoghi dell’insulina sembra essere più vantaggioso rispetto a quello dell’insulina umana, sia per il minor rischio ipoglicemico che per la maggior maneggevolezza. Il trattamento con un’insulina basale è generalmente la prima scelta raccomandata nella popolazione anziana in considerazione della sua dimostrata efficacia e semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline pre-miscelate o con analoghi rapidi. Quando il deterioramento della funzione beta cellulare richiede l’aggiunta di un’insulina prandiale, le insuline pre-miscelate, o uno schema Basal-Plus, possono rappresentare una valida e vantaggiosa alternativa a un regime Basal-Bolus⁽²⁰⁻²⁸⁾.

È ipotizzabile l'utilizzo delle incretine, nell'anziano, in diversi setting assistenziali?

Esistono evidenze scientifiche che dimostrano come l’uso dei farmaci che vanno sotto il nome di incretine sia da preferire a quello di altri ipoglicemizzanti orali, nell’anziano diabetico, sia per la sicurezza che per l’adeguata efficacia. A tale proposito, è stata messa in risalto, con queste molecole, la riduzione della variabilità glicemica e il minor impatto in termini di disfunzione cognitiva così come un ruolo “protettivo” nei confronti dell’osso, sia per la capacità di modificare la qualità macro e microscopica dell’osso che per il minor rischio di cadute e fratture. Questi dati ci portano a ipotizzare come l’algoritmo per l’anziano fragile possa essere implementato, unitamente a una più attenta modulazione della terapia insulinica basale e ipoglicemizzante orale con le incretine, in alcuni setting assistenziali specifici per l’anziano fragile come i reparti ortopedici e le residenze sanitarie assistite (RSA) territoriali⁽³⁰⁻³³⁾.

Le principali criticità emerse dagli annali AMD: le risposte dei diabetologi

Allo scopo di promuovere tra i diabetologi la cultura dell’anziano diabetico e di divulgare i contenuti degli Annali AMD, il Gruppo di Studio AMD sul “Dia-

bete nell'Anziano" ha messo a punto il progetto Diana. Il progetto ambiva alla divulgazione dei risultati e a far crescere la valutazione critica tra i professionisti coinvolti, favorendo proposte di miglioramento. Tra l'aprile e il maggio del 2013 si sono svolti 20 tavoli di discussione su tutto il territorio nazionale in cui sono stati coinvolti undici centri di diabetologia per singolo evento. Ogni partecipante rendeva noti i dati del proprio servizio riguardanti il numero dei pazienti seguiti e la loro distribuzione per classi di età e genere. L'estrapolazione dei dati comprendeva, inoltre, negli ultrasessantacinquenni, valori di Hb glicata, pressione arteriosa, colesterolo LDL e funzione renale. Per gli ultrasettantacinquenni, andava indicato quanti fossero in terapia con glibenclamide e quanti con DPP4-I. Nel corso degli eventi ogni partecipante doveva valutare una griglia con i dati pubblicati dagli annali AMD (analisi delle cause e possibile azione di miglioramento) relativi al controllo metabolico, lipidico e pressorio; all'utilizzo delle diverse classi di antidiabetici orali (in particolare delle sulfaniluree e glinidi), in relazione alle diverse classi di età e ai livelli di filtrato glomerulare. Infine, i dati di pazienti ultrasettantacinquenni, trattati con diversi ipoglicemizzanti orali, erano analizzati in relazione al grado di compenso metabolico. Dall'analisi dei dati AMD è emersa la scarsa attenzione posta alla registrazione dei valori pressori, lipidici e del rischio cardiovascolare, mentre tutti hanno ritenuto opportuno una richiesta di valutazione dell'HbA1c almeno 3-4 volte anno. È stata osservata, da molti, una sovra-prescrizione nell'anziano fragile, della terapia con sulfaniluree e glinidi, con una sotto-stima degli episodi ipoglicemici, così come la mancata fenotipizzazione del paziente, l'inerzia terapeutica e l'eccessiva aggressività terapeutica. Lo scarso utilizzo di DPP4-I è stato attribuito al momento storico della rilevazione; parallelamente è stata mostrata qualche preoccupazione sui costi e sugli "alert" AIFA sulla sicurezza. Infine, è emersa la necessità di potenziare e promuovere l'importanza del dato come elemento guida dell'azione clinica, parallelamente all'esigenza di training per una corretta raccolta, elaborazione e interpretazione dei risultati così come il bisogno di adottare strumenti semplici, affidabili e attendibili per la valutazione della fragilità dell'anziano.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 42(5): 484-91, 2012.
- Thorpe CT, Thorpe JM, Kind AJ, Bartels CM, Everett CM, Smith MA. Receipt of monitoring of diabetes mellitus in older adults with comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 60(4): 644-51, 2012.
- Zhong Y, Zhang XY, Miao Y, Zhu JH, Yan H, Wang BY, Jin J, Hu TJ, Jia WP. The Relationship between Glucose Excursion and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetes Patients. *Biomed Environ Sci* 25(1): 1-7, 2012.
- Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 724: 258-65, 2012.
- Flatt T. A new definition of aging? *Front Genet. Published online* 2012 23.(3): 148, 2012.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J of Gerontol Med Sci* 59(3): 255-263, 2004.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol: Med Sci* 56A (3): 146-156, 2001.
- Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, Paris F, Placentino G, Seripa D, Dallapiccola B, Leandro G. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 11(1): 151-61, 2008.
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diab Metab* 37 (3): 27-38, 2011.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376: 1670-1681, 2010.
- Wilson PW, Anderson KM, Harris T, et al. Determinant of change in total cholesterol and HDL-C with age: the Framingham Study. *J Gerontol* 49: M252-M257, 1994.
- Grundý SM, Cleeman JJ, Rifkind BM, et al. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 159: 1670-8, 1999.
- Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Publ Health Nutrition* 8: 1028-1036, 2005.
- Wakimoto P, Block G. Dietary Intake, Dietary Patterns, and Changes With Age: An Epidemiological Perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(suppl 2): 65-80, 2001.
- Han TS, Tajar A, Lean MEJ. Obesity and weight management in the elderly. *Brit Med Bull* 97: 169-196, 2011.
- Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber CC, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clin Nutr* 29: 170-174, 2010.
- Zubin Punthakeet. Poor Cognitive Function and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diab Care* 35: 787-793, 2012.
- Puente EC. Recurrent moderate Hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. *Diabetes* 59(4): 1055-1062, 2010.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301(15): 1565-72, 2009.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Care* 35(6): 1364-1379, 2012.
- Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes. *Diab Care* 34(11): 2381-2386, 2011.

22. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. *Diab Care* 31(11): 2086-2091, 2008.
23. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 12(9): 694-699, 2006.
24. Korosi J, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of Aging and Diabetes on the Enteroinular Axis. *J Gerontol A Biol Sci* 56(9): M575-M579, 2001.
25. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 27(4): 362-372, 2011.
26. Velussi M. Lispro insulin treatment in comparison with regular human insulin in type 2 diabetic patients living in nursing homes. *Diab Nutr Metab* 15(2): 96-100, 2002.
27. Mannucci E, Cremasco F, Romoli E, Rossi A. The use of insulin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on pharmacotherapy* 12(18): 2865-81, 2011.
28. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale J-F. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc* 60(8): 1564-70, 2012.
29. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B, Canonico S, Paolisso G. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diab Care* 33(10): 2169-74, 2010.
30. Bomfim TR, Fornly-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2(4): 122-28, 2012.
31. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, Drucker DJ, Grynbas MD. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinol* 152(2): 457-67, 2011.
32. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, Schreiner PJ, Margolis KL, Cauley JA, Nevitt MC, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diab Care* 25(10): 1749-54, 2002.
33. Sho-ichi Yamagishi. Comment on: Monami et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diab Care* 2011; 34: 2474-2476. 2012; 35(4): e33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308268/>.



Analisi retrospettiva del pattern glicemico in pazienti diabetici in emodialisi con sistema di monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM)



G. Grassi¹, M. Gai², I. Merlo², N. Bonelli¹, S. Dellepiane², V. Cantaluppi², F. Fop², L. Biancone², E. Ghigo¹
giorgio.grassi@gmail.com

¹SCDU Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo - Città della Salute e della Scienza di Torino, sede Molinette; ²SCU Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Parole chiave: Profilo glicemico, Emodialisi, Monitoraggio glicemico interstiziale continuo (CGM)

Key words: Glycemic pattern, Hemodialysis, Continuous interstitial glucose monitoring (CGM)

Il Giornale di AMD, 2013; 16:280-286

Riassunto

Nel 45% dei pazienti sottoposti a dialisi, il diabete è la causa primaria dell'insufficienza renale. In tali pazienti le complicanze legate alla dialisi, in particolare la malattia cardiovascolare, e la mortalità sono nettamente superiori rispetto ai pazienti non diabetici e recenti studi hanno dimostrato come un adeguato controllo glicemico impatti positivamente sulla sopravvivenza di tali pazienti.

Scopo. Abbiamo utilizzato un dispositivo CGM di tipo retrospettivo, per un periodo di 6 giorni, al fine di analizzare la variabilità dei profili glicemici:

- all'interno delle sedute dialitiche;
- nel periodo immediatamente successivo alle sedute;
- nei giorni di dialisi rispetto ai giorni di non-dialisi con particolare riferimento al periodo notturno.

Materiali e metodi. 12 pazienti, 9 maschi e 3 femmine. Età media $61,8 \pm 13,9$ anni; HbA1c media $55,07 \pm 9,93$ mmol/mol. Schema dialitico trisettimanale. Schema terapeutico per il controllo della glicemia: trattamento insulinico sostitutivo di tipo quadriniettivo. Il dispositivo CGM è stato posizionato il primo giorno di studio e rimosso il sesto giorno, in entrambi i casi prima dell'inizio della sessione dialitica.

Risultati. In fase intradialitica, è stato possibile individuare un nadir glicemico. In fase post-dialitica, preprandiale, è stato possibile evidenziare un picco iperglicemico.

Conclusioni. Nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo il monitoraggio glicemico continuo (CGM), si è dimostrato uno strumento appropriato per valutare la variabilità glicemica intradialitica ed interdialitica, ed ha evidenziato l'opportunità di sviluppare sistemi di monitoraggio glicemico continuo in corso di emodialisi (HD), collegati eventualmente ai monitor di dialisi.

Summary

Diabetes is the leading cause of end stage kidney disease in 45% of patients attending dialysis.

In such patients, dialysis associated complications, most of all cardiovascular disease, and mortality are significantly

higher than non-diabetic patients. Recent evidences suggest that an adequate glycemic control positively impacts on the survival of these people.

Aim. We used a retrospective type CGM device, for 6 days, in order to analyze variability in glycemic patterns:

- within the dialysis sessions;
- immediately after the sessions;
- in the night time, comparing haemodialysis day and haemodialysis free day.

Methods. 12 patients, 9 males and 3 females, under three times per week maintenance HD with a well controlled insulin-treated diabetes. Mean age 61.8 ± 13.9 years, mean HbA1c 55.07 ± 9.93 mmol/mol. The CGM device has been placed on the first day of study, and removed on the sixth day, always before the beginning of the dialysis session.

Results. During the hemodialysis sessions we identified a glycemic nadir. In the post-dialysis period, before the next food intake, it was possible to highlight a hyperglycemic peak.

Conclusions. In diabetic patients undergoing hemodialysis treatment, CGM has proved to be an appropriate tool to evaluate inter-dialysis and intra-dialysis glycemic variability, and has shown the necessity of systems for continuous glucose monitoring during hemodialysis HD, possibly connected to dialysis monitors.

Introduzione

I pazienti affetti da diabete di tipo 2 con insufficienza renale terminale rappresentano la maggior parte dei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico⁽¹⁾. Nel 15-23% dei pazienti diabetici si riscontra una condizione di insufficienza renale cronica da moderata a severa e nel 45% dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la causa primaria dell'insufficienza renale è proprio il diabete⁽²⁾.

Questi pazienti mostrano una più alta morbilità e mortalità rispetto ai pazienti non diabetici sottoposti a trattamento emodialitico cronico; ciò è dovuto princi-

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

palmente ad una maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari⁽³⁾.

Uno scarso controllo glicemico si è dimostrato essere un fattore predittivo di mortalità in pazienti diabetici sottoposti a trattamento emodialitico cronico⁽⁴⁾.

Non sono al momento disponibili linee guida basate sull'evidenza per gli obiettivi glicemici da perseguire per i pazienti diabetici con insufficienza renale terminale sottoposti a trattamento emodialitico cronico.

È stato dimostrato che i pazienti con insufficienza renale terminale non solo sono insulino-resistenti ma sono anche inclini all'ipoglicemia a causa della ridotta gluconeogenesi renale, della malnutrizione, dell'alterata farmacocinetica dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali⁽⁵⁾.

Diversi ricercatori hanno suggerito che la variabilità glicemica possa giocare un ruolo predominante nello sviluppo e nella progressione della disfunzione cardiovascolare nei pazienti diabetici⁽⁶⁾.

L'accumulo di composti azotati, che alterano la sensibilità dei tessuti all'insulina, è il meccanismo più importante alla base di uno specifico stato di insulino-resistenza nell'uremia. A tutt'oggi questi composti sono in via di identificazione, in particolare per quanto riguarda gli amminoacidi carbammati⁽⁷⁾.

Il trattamento dialitico è di per sé una situazione ad alto rischio cardiovascolare e la popolazione diabetica ha una maggiore probabilità di avere malattie cardiovascolari all'ingresso in dialisi⁽⁸⁾ e di sviluppare nuovi eventi durante il trattamento sostitutivo⁽⁹⁾.

L'emodialisi può indurre ipoglicemia. L'eziologia più comune risulta essere ipoglicemia farmaco-indotta, condizione che riguarda soprattutto i pazienti diabetici, in trattamento con insulina o ipoglicemizzanti orali.

Nei pazienti diabetici di tipo 2 con insufficienza renale terminale le alternative terapeutiche sono ridotte, perché una riduzione della filtrazione glomerulare porta all'accumulo di alcuni farmaci e dei loro metaboliti⁽¹⁰⁾. I farmaci ipoglicemizzanti convenzionali come le sulfoniluree, non sono adatte a causa del rischio di ipoglicemia prolungata. Anche la metformina è controindicata. Pertanto la terapia insulinica iniettiva rimane il trattamento cardine per migliorare il controllo glicemico nei pazienti diabetici sottoposti ad emodialisi.

Tuttavia in questi pazienti i livelli plasmatici di insulina possono essere alterati da diversi fattori:

1) in primo luogo, diversamente dall'insulina endogena, sostanzialmente degradata dal fegato, l'insulina esogena ha una eliminazione prevalentemente renale^(11,12). Nell'insufficienza renale terminale la clearance dell'insulina diminuisce, pertanto l'emivita aumenta e l'intera richiesta di insulina si riduce. Inoltre con la riduzione della clearance e del catabolismo dell'insulina gli effetti metabolici dei preparati di insulina esogena sia a breve che a lunga durata, hanno una durata maggiore.

2) l'insulina plasmatica viene rimossa dal trattamento dialitico; durante il passaggio all'interno del fil-

tro si ha una riduzione dell'insulina plasmatica e del glucosio. La rimozione del glucosio dipende anche dalla concentrazione dello stesso presente all'interno del bagno di dialisi^(13,14).

3) nei pazienti diabetici la concentrazione di glucosio nel bagno di dialisi svolge un ruolo importante nella prevenzione dell'ipoglicemia acuta e dell'iperglicemia nei giorni di dialisi.

L'utilizzo di un dializzato di tipo *glucose-free* nei pazienti diabetici può portare una riduzione dei livelli plasmatici di glucosio circa del 27% a partire da due ore dopo l'inizio del trattamento, che si accompagna ad una analoga riduzione significativa dei livelli plasmatici di insulina, nello stesso periodo di tempo^(13,15). Questi pazienti dovrebbero utilizzare dializzato con un liquido per dialisi contenente almeno 5,5 mmol / l (100 mg / dl) di glucosio⁽¹⁶⁾.

Uno degli elementi che sono alla base di un cattivo controllo metabolico nel paziente diabetico in dialisi, è la difficoltà di monitoraggio della variabilità glicemica con gli attuali strumenti di controllo.

Attualmente nella maggior parte dei soggetti diabetici, il controllo glicemico viene effettuato tramite il dosaggio della emoglobina glicosilata e l'automonitoraggio glicemico capillare. Tali strumenti si sono però dimostrati inadeguati a dimostrare il grado di variabilità glicemica nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento emodialitico.

L'emoglobina glicata (HbA1c)⁽¹⁷⁾, riflette il metabolismo del glucosio a lungo termine, vi è infatti una forte correlazione tra i valori di HbA1c e l'andamento medio della glicemia negli ultimi 2-3 mesi. Inoltre è strettamente associata all'insorgenza di complicazioni micro e macrovascolari^(18,19).

Tuttavia è risaputo che l'HbA1c, così come la fruttosamina, non possano essere considerate markers affidabili per il controllo glicemico in pazienti sottoposti a trattamento dialitico⁽²⁰⁾. In questi pazienti diversi fattori possono influenzarne la concentrazione come la malnutrizione; l'anemia, condizione comune ai pazienti con insufficienza renale terminale; le alterazioni della vita dei globuli rossi (RBC) e fattori metabolici e meccanici⁽²¹⁾.

Nell'insufficienza renale terminale si possono avere riduzione della durata della vita dei globuli rossi o aumento di produzione di RBC; entrambe queste condizioni possono produrre valori erroneamente bassi di HbA1c, perché riducono il tempo di esposizione dei RBC glicemici.

Nell'insufficienza renale terminale il dosaggio dell'HbA1c può essere influenzato dall'interferenza dovuta alla formazione di emoglobina carbammatiata dall'isocianato, derivato dall'urea, che si accumula nell'uremia⁽²²⁾.

Un'altra grande limitazione del valore HbA1c è che non esprime il grado di variabilità glicemica, elemento importante nella genesi delle complicanze del diabete. Inoltre l'HbA1c non fornisce elementi per dif-

ferenziare, per quanto riguarda il controllo glicemico, le fasi inter- e intra- dialitica.

L'automonitoraggio glicemico capillare, produce dei valori puntiformi della glicemia in momenti specifici della giornata, e fornisce sicuramente informazioni sulla variabilità glicemica, sebbene sia limitato dal numero di determinazioni effettuate al giorno e non riesce a restituire un quadro dettagliato completo durante tutte le 24 ore. Un altro limite è dovuto alla difficoltà di utilizzo durante la notte, fatto che può portare al mancato riconoscimento di quadri come l'ipoglicemia asintomatica o l'iperglicemia acuta⁽²³⁾.

Recentemente alcuni studi hanno mostrato che i sistemi monitoraggio glicemico continuo (CGM), dispositivi capaci di monitorare in modo continuativo i livelli di glucosio, rappresentano un valido strumento per stimare il controllo glicemico in pazienti sottoposti ad emodialisi⁽²⁴⁾, sebbene queste esperienze siano ancora limitate.

I dispositivi per il CGM hanno la caratteristica di fornire informazioni assai dettagliate sulla variabilità glicemica, componente chiave del disordine glicemico nel diabete^(25,11).

Da un punto di vista statistico, la deviazione standard attorno alla glicemia media misurata per un periodo di 24 ore attraverso il CGM è probabilmente lo strumento più appropriato per valutare la variabilità glicemica intragiornaliera⁽²⁶⁾. Tale metodo integra sia le fluttuazioni maggiori che quelle minori, pur non consentendone la differenziazione.

Questi dispositivi, misurando la glicemia ogni 5 minuti, sono ideali per esaminare gli effetti della dialisi sul profilo glicemico per un periodo maggiore di 48 ore, potendo così valutare le variazioni della glicemia per tutta la giornata e per più giorni successivi, nei giorni in cui i pazienti si sottopongono a seduta dialitica, e nei giorni di non dialisi.

Pertanto permettono di definire meglio le dinamiche del controllo glicemico e di identificare quegli eventi, come ad esempio le ipo o iperglicemie, che un controllo puntiforme non può rilevare.

Si possono inoltre identificare più facilmente e chiaramente quelle dinamiche di rapporto pasti-esercizio fisico-terapia-glicemia che aiutano a meglio gestire la terapia ipoglicemizzante.

Inoltre i dispositivi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio offrono la possibilità di misurare variazioni glicemiche a breve termine attorno al tempo di dialisi e non sono alterati dall'urea, dalla durata della vita del RBC e dalla produzione di RBC.

Obiettivo dello studio

Gli obiettivi di questo studio pilota sono stati quelli di analizzare la variabilità dei profili glicemici:

All'interno delle sedute dialitiche: al fine di studiare il "pattern" della glicemia durante la dialisi ed

evidenziare eventuali picchi ipoglicemici e relativo intervallo temporale di presentazione, a partire dall'inizio del trattamento.

Nel periodo immediatamente successivo alle sedute: al fine di descrivere il pattern della glicemia nel periodo post-dialitico.

Nei giorni di dialisi rispetto ai giorni di non-dialisi, con particolare riferimento al periodo notturno, per evidenziare l'incidenza di ipoglicemia notturna.

Utilizzando un dispositivo CGM di tipo retrospettivo, per un periodo della durata di 6 giorni, in pazienti diabetici, correlando i dati all'assunzione di cibo dichiarata.

Il fine ultimo è quello di ottimizzare il controllo metabolico e controllare lo sviluppo di complicanze acute (ipoglicemia e iperglicemia) e croniche, con riduzione dei costi diretti ed indiretti che possono derivarne (es. gestione medico-infermieristica dell'ipoglicemia, farmaci utilizzati, ricovero), nei soggetti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato allo studio 12 pazienti, 9 maschi e 3 femmine tra quelli che si sottopongono al trattamento emodialitico 3 volte la settimana con durata media della seduta di 4 ore, presso il Centro Dialisi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Giovanni Battista - Le Molinette - di Torino, nel periodo compreso tra l'1/1/2012 e il 31/12/2012.

L'età media dei partecipanti allo studio era di $61,8 \pm 13,9$ anni, la durata del trattamento emodialitico in mesi $42,7 \pm 37,6$.

I pazienti partecipanti allo studio utilizzano come schema terapeutico per il controllo della glicemia un trattamento insulinico sostitutivo di tipo quadri-iniettivo, assumendo analoghi dell'insulina ai pasti e analogo basale prima di coricarsi.

I loro livelli di glucosio sono monitorati regolarmente all'inizio ed alla fine della seduta dialitica, mediante determinazione con glucometro da prelievo di sangue dal circuito (ramo arterioso); con cadenza mensile per quanto riguarda la glicemia media e trimestrale per l'emoglobina A1c.

Nessuno di essi era mai stato sottoposto prima ad un controllo mediante sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGM).

Nel periodo di osservazione i pazienti non hanno assunto cibo durante la seduta dialitica.

Tutti i pazienti sono stati informati in merito alla procedura sia verbalmente che per iscritto ed hanno dato il loro consenso scritto.

Criteri di inclusione: pazienti diabetici di tipo 1 e 2 da almeno 6 mesi sottoposti a trattamento insulinico sostitutivo; anemia ben compensata con valori stabili di Hb, definita come una variazione minore del 10%

dell'emoglobina; buon livello di autonomia, tale da permettere un'adeguata adesione al trattamento.

La procedura richiede che i pazienti presentino una adeguata funzione visiva, uditiva e tattile, oltre ad una *compliance* adeguata per l'attinenza alle istruzioni date loro riguardante la registrazione delle glicemie, dei pasti e delle attività sul diario.

Criteri di esclusione: stati influenzali o flogistici in atto; patologie neoplastiche o infettive acute in atto; modifiche significative al regime terapeutico durante il periodo di monitoraggio; pazienti con *compliance* scarsa verso la procedura.

È stato utilizzato un sistema di CGM (iPro™ 2 Professional CGM Medtronic MiniMed - Northridge, CA - U.S.A.) per la durata di 6 giorni. Il sistema rileva un valore glicemico ogni 5 minuti per 6 giorni e registra i dati. Vengono registrati valori di glucosio interstiziale tra 0-400 mg/dl (range di riferimento 60-160 mg/dl).

Questo sistema non permette una lettura in tempo reale del valore del glucosio, per cui i pazienti non sono influenzati nel loro comportamento dai risultati CGM.

In vari studi sull'accuratezza di questo dispositivo comparati con i livelli di glucosio su siero in soggetti diabetici, la correlazione si è dimostrata soddisfacente⁽³¹⁾.

Il sistema deve essere calibrato, in fase di elaborazione dei dati, tramite l'inserimento di almeno 4 valori glicemici per ciascun giorno di registrazione, misurati con metodo HGT, da prelievo di sangue capillare.

I pazienti sono pertanto stati educati a misurarsi la glicemia, da prelievo capillare, ciascuno col proprio glucometro, almeno 4 volte al giorno e a registrare questi dati su un diario.

Il primo giorno dello studio si è proceduto al posizionamento del CGM sulla parete addominale anteriore dei soggetti partecipanti, prima dell'inizio della seduta dialitica. Contestualmente sono stati anche eseguiti i seguenti esami: glicemia centrale; emoglobina

glicata; glicemia capillare; albumina; urea; determinazione della glicemia capillare tramite il glucometro proprio di ciascun paziente, un'ora dopo il posizionamento del dispositivo e successivamente due ore dopo.

A ciascun paziente è stato dato un diario per l'annotazione dei valori glicemici, delle unità di insulina assunte nei diversi momenti della giornata, dei cibi consumati e delle attività svolte. Ciascun paziente nel periodo di monitoraggio ha continuato ad assumere l'insulina secondo il suo usuale schema terapeutico.

Il monitoraggio è durato sei giorni, nei quali i pazienti hanno misurato almeno 4 volte al giorno la glicemia capillare (prima di colazione pranzo e cena e prima di coricarsi), ciascuno con il glucometro in proprio possesso. Il sesto giorno di studio il dispositivo CGM è stato rimosso prima dell'inizio della sessione dialitica. I risultati sono stati scaricati su PC attraverso un software dedicato (CareLink® Pro Software). Successivamente si è provveduto all'analisi statistica dei dati.

L'analisi statistica è stata condotta in varie fasi. Si è inizialmente proceduto alla descrizione del pattern glicemico complessivo di ciascun paziente. Successivamente ci si è concentrati separatamente sulla valutazione dell'andamento della glicemia nelle fasi intradialitica, immediatamente postdialitica e notturna, al fine di analizzare la variabilità della glicemia e l'incidenza di picchi ipo ed iperglicemici. Infine si è proceduto alla descrizione della popolazione in generale. L'analisi descrittiva è stata effettuata con SPSS (SPSS Inc. Chicago IL, vers. 20.0.0). La distribuzione delle variabili continue analizzate è stata valutata attraverso asimmetria e curtosi; nel caso di distribuzioni non normali tali variabili sono state descritte con la mediana (min-max). Nel caso, invece, di distribuzioni normali, sono state descritte con media + deviazione standard. L'intervallo di confidenza è stato fissato, per tutti i test, al 95%. L'andamento longitudinale della glicemia è stato valutato, oltre che con grafici a dispersione, con grafici a scatola.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e tipo di emodialisi.

Età (anni)	61,8 ± 13,9
Sesso	
Maschi	9
Femmine	3
Durata del diabete (anni)	22,0 ± 11,53
Durata del trattamento dialitico (mesi)	42,7 ± 37,6
HbA1c (%)	7,19 ± 0,91
HbA1c (mmol/mol)	55,07 ± 9,93
Patologia Cardiovascolare Associata (n° pazienti)	9 (75%)
Tipo di Emodialisi (n° pazienti)	
AFB	4
BIC-HD	6
BIC-HDHF	2
Tipo di dializzatore utilizzato	
AN 69 ST	4
Polyamix™	8

Risultati

Nel lavoro sono stati analizzati i dati di 12 pazienti, le cui caratteristiche principali sono riassunte nella tabella 1. Nella figura 1 è rappresentato il pattern glicemico intradialitico di tutti i pazienti. Abbiamo analizzato un periodo di monitoraggio comprendente le fasi di dialisi e le 12 ore consecutive. Nella figura 2 possiamo osservare un esempio di pattern glicemico glicemico, nel periodo di monitoraggio analizzato, rappresentativo dell'andamento glicemico dell'intero campione.

Si nota, a partire da inizio seduta dialitica, una riduzione progressiva nel tempo della glicemia.

In tutti i pazienti abbiamo evidenziato inoltre un piccolo iperglicemico post dialitico (Figura 2).

Il valore della glicemia iniziale, del nadir raggiunto durante la seduta dialitica e della variazione glicemica

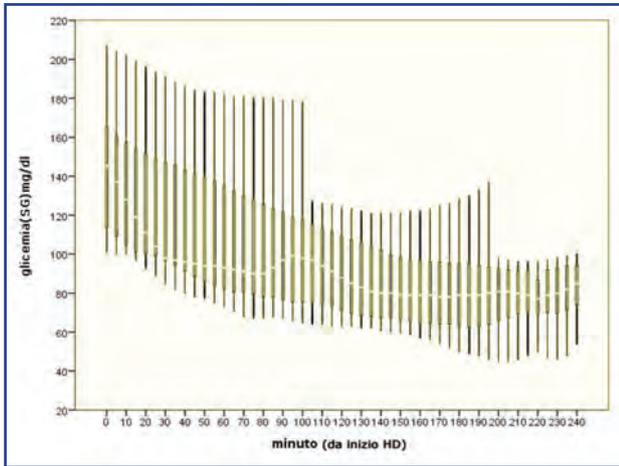


Figura 1. Pattern glicemico intradialitico complessivo.

tra inizio e fine seduta sono stati descritti come mediana e range, e sono risultati essere: glicemia iniziale: 145 (101-207) mg/dl; Nadir glicemico durante la seduta: 79 (45-138) mg/dl.

In 2 pazienti si sono manifestati episodi di ipoglicemia asintomatica. Il nadir glicemico si verificava a 200 (135-230) min dall'inizio della seduta dialitica (mediana, range).

In tutti i pazienti è possibile osservare, nel periodo successivo alla seduta dialitica, prima del pasto successivo, un aumento della glicemia con raggiungimento di un picco iperglicemico.

Il picco iperglicemico massimo post HD è stato descritto attraverso media e deviazione standard (SD) ed è risultato essere di 187,55 ± 47,44 mg/dl (Figura 3).

L'intervallo di tempo a partire da fine seduta in cui possiamo riscontrare il picco iperglicemico è risultato essere di 152,73 ± 35 min (media ± DS) (Figura 4).

L'intervallo di tempo considerato per il monitoraggio notturno è quello che va dalle ore 23:00 alle ore 06:00. L'osservazione del periodo notturno non ha prodotto risultati statisticamente significativi. Il valore

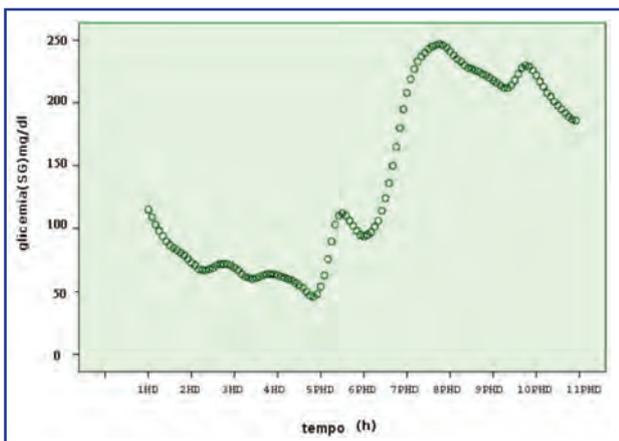


Figura 2. Pattern glicemico durante emodialisi e nel periodo post-dialitico.

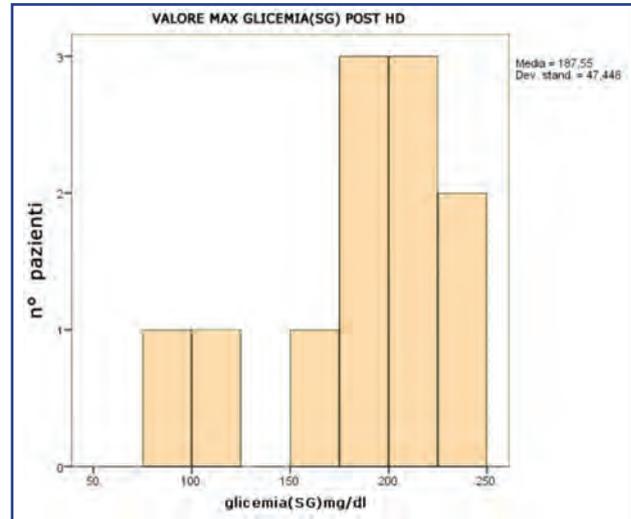


Figura 3. Andamento glicemico medio nel periodo post-dialitico.

della glicemia notturna iniziale e del valore glicemico minimo raggiunto durante la notte sono stati descritti attraverso la mediana e range, e sono risultati essere:

- Valore glicemico notturno iniziale: giorno di emodialisi 142 (107-312) mg/dl; giorno di non dialisi 131 (64-171) mg/dl.

- Valore glicemico notturno minimo: giorno di emodialisi 97 (70-131) mg/dl; giorno di non dialisi 105 (57-119) mg/dl.

Discussione

Il diabete è diventato, nei paesi con stile di vita occidentale, la principale causa di insufficienza renale cronica terminale con necessità di trattamento dialitico o di trapianto. Nel 45% dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la causa primaria dell'insufficienza renale è proprio il diabete⁽²⁾.

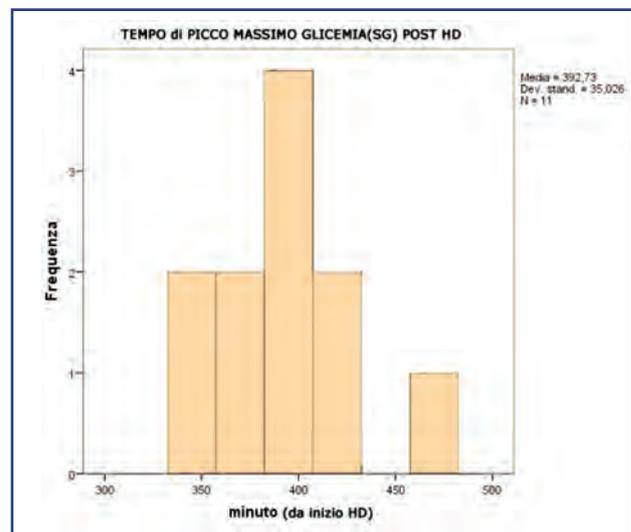


Figura 4. Tempo di picco glicemico post-dialisi.

La variabilità glicemica si associa ad aterosclerosi subclinica in pazienti con diabete di tipo 2.

La dialisi, provocando oscillazioni glicemiche intragiornaliere, aumenta la variabilità glicemica nei pazienti diabetici^(27, 28).

Il diabete mellito si associa sia ad ipoglicemia che ad iperglicemia. L'ipoglicemia sintomatica, clinicamente lieve o grave, è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, di ospedalizzazione e di mortalità⁽³⁰⁾.

Studi precedenti hanno dimostrato che durante il passaggio del plasma attraverso il filtro si può osservare una riduzione del glucosio, ma anche di insulina immunoreattiva (IRI)⁽²⁷⁾; hanno inoltre evidenziato una importante riduzione del glucosio plasmatico che comincia immediatamente dopo l'inizio della seduta dialitica, seguita da una fase di iperglicemia nelle ore successive la dialisi⁽²⁸⁾. In questi studi, la misurazione della glicemia plasmatica era sempre stata effettuata con rilevazioni periferiche, 3 durante la seduta dialitica e 4 (prima dei pasti e prima di coricarsi) nella restante parte della giornata.

Con il nostro studio, abbiamo voluto analizzare le fasi intradialitica, post-dialitica e notturna, attraverso il monitoraggio glicemico continuo (CGM), una metodica nuova, che non era ancora mai stata utilizzata a tal scopo, al fine di studiare meglio la variabilità glicemica dei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo; individuare i valori glicemico minimo intradialitico e massimo post-dialitico oltre ad identificare l'intervallo di tempo in cui questi si manifestano; analizzare il periodo notturno post-dialitico, confrontandolo col periodo notturno di un giorno di non dialisi, al fine di studiare e descrivere l'eventuale riscontro di ipoglicemie notturne.

Il pattern glicemico complessivo intra ed interdialitico osservato per ciascun paziente è risultato in linea con gli studi precedenti^(27, 28).

Il grande numero di rilevazioni fornite dal CGM (12/h), oltre a caratterizzare più precisamente l'andamento della glicemia per tutto il periodo del monitoraggio, ci ha permesso di individuare: un nadir glicemico intradialitico, descritto attraverso la mediana dei valori dei singoli pazienti, di 79 (45-138) mg/dl. L'intervallo di tempo a partire da inizio seduta in cui possiamo riscontrare l'incidenza del nadir glicemico è stato descritto attraverso la mediana ed è risultato essere di 200 (135-230) min.

Dall'analisi di questi dati risulta pertanto che intorno ai 200 minuti (3,3h) dall'inizio della seduta emodialitica nel 50% dei casi troveremo una riduzione del 50% della glicemia. Nel corso dello studio 2 pazienti su 12 (16%) hanno manifestato un'ipoglicemia asintomatica (glicemia < 50 mg/dl) intradialitica. Tale condizione si è resa nota solo dopo l'elaborazione dei dati estratti dalla registrazione del dispositivo CGM, mentre non era stata identificata dalla routinaria misurazione della glicemia durante la dialisi, che nel nostro

centro viene effettuata ad inizio e fine seduta, con metodo HGT su prelievo da ramo arterioso.

Un picco iperglicemico post HD, preprandiale, osservabile in tutti i pazienti partecipanti allo studio, descritto attraverso media e deviazione standard (SD) che è risultato essere di 187, 55 ± 47,44 mg/dl. L'intervallo di tempo a partire da fine seduta in cui possiamo riscontrare l'incidenza del picco iperglicemico è stato descritto attraverso media e DS, ed è risultato essere di 152,73 ± 35 min.

Possiamo quindi affermare che nel 50% dei casi intorno ai 150 minuti (2.5h) dalla fine della seduta emodialitica (6.5h dall'inizio della seduta) troveremo in media un aumento del 29% rispetto alla glicemia iniziale.

L'iperglicemia acuta causa disfunzione endoteliale⁽²⁹⁾, attraverso la riduzione della disponibilità di ossido nitrico, oltre ad associarsi ad un danno dovuto all'azione degli AGE sulla parete vascolare, nei pazienti in cui invece la condizione di iperglicemia è cronica.

Da studi precedenti sappiamo che il picco ipoglicemico è dovuto alla rimozione del glucosio nel corso del trattamento dialitico⁽²⁸⁾. In conseguenza a questo stato ipoglicemico, si instaurerebbe una risposta ormonale contro-regolatoria (glucagone, ACTH, cortisolo), mirata all'innalzamento e mantenimento della glicemia plasmatica. Questa condizione, in associazione alla rimozione di insulina attraverso il filtro utilizzato per la dialisi, concorrerebbe all'instaurarsi del successivo picco iperglicemico⁽²⁹⁾.

Per quanto riguarda invece l'osservazione del periodo notturno, non abbiamo individuato differenze statisticamente significative tra il giorno di dialisi e il giorno di non dialisi.

Conclusioni

Il presente studio ha confermato che la dialisi è un momento di forte instabilità glicemica per il paziente diabetico, ed ha permesso una migliore descrizione della variabilità glicemica intra ed interdialitica. Sulla base di questi risultati potremmo suggerire una misurazione aggiuntiva della glicemia durante la seduta dialitica, alla 3 ora di trattamento, al fine di prevenire i casi di ipoglicemia e di ridurre la variabilità glicemica intradialitica. Per controllare il picco iperglicemico post-dialitico proponiamo inoltre di considerare variazioni della terapia insulinica post-dialitica che tendano a stabilizzare la glicemia dei pazienti in questa fase.

Riteniamo sarebbe utile analizzare l'effetto intra e post-dialitico dell'introduzione di uno spuntino contenente carboidrati durante la seduta. È inoltre evidente la necessità di ricercare metodiche e filtri per dialisi che mantengano una buona stabilità glicemica e metabolica durante il trattamento emodialitico.

Nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento emodialitico sostitutivo il monitoraggio glicemico continuo (CGM), si è dimostrato uno strumento appro-

priato per valutare la variabilità glicemica intradialitica ed interdialitica, ed ha evidenziato l'opportunità di elaborare sistemi di monitoraggio glicemico continuo in HD, eventualmente correlabili ai monitor di dialisi.

Questo studio pilota potrebbe aprire la strada a studi successivi, con campioni di numerosità maggiore, che mettessero in correlazione la mortalità dei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo, con il controllo della variabilità glicemica in emodialisi.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21: 125-137, 1993.
- Kerri L. Cavanaugh. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease *Clinical Diabetes* 25(3): 90-97, 2007.
- KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 49: S12-S154, 2007.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shina-berger CS, Aronovitz J, McAllister CJ, Whellan D, Sharma K. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 30(5): 1049-55, 2007.
- Jung HS, Kim HI, Kim MJ, Yoon JW, Ahn HY, Cho YM, Oh KH, Joo KW, Lee JG, Kim SY, Park KS. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 12(10): 801-7, 2010.
- Colette C, Monnier L. Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 39(9): 683-6, 2007.
- Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(4): 463-9, 2005.
- Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34(5): 795-808, 1999.
- Schömig M, Ritz E. Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 5): 111-6, 2000.
- Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. *J Am Soc Nephrol* 16 Suppl 1: S7-10, 2005.
- Mirani M, Berra C, Finazzi S, Calvetta A, Radaelli MG, Favareto F, Graziani G, Badalamenti S. Inter-day glycaemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther* 12(10): 749-53, 2010.
- Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 10(10): 811-23, 2008.
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Ther Apher Dial* 11(4): 280-7, 2007.
- Abe M, Kikuchi F, Kaizu K, Matsumoto K. The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 69(5): 354-60, 2008.
- Catalano C, Bordin V, Fabbian F, Lambertini D, Di Landro D. Con l'assistenza tecnica di A. Berto, G. Buson, O. Corrain, B. Fortin. L'emodialisi convenzionale causa ipoglicemia asintomatica nei soggetti non diabetici. *Giornale Italiano di Nefrologia* 16: 43-47, 1999.
- Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, Lodwick R, Forster D, Macdonald IA. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol* 54(1): 30-4, 2000.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560-72, 2008.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25(2): 275-8, 2002.
- The Diabetes control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342: 381-389, 2000.
- Morgan L, Marenah CB, Jeffcoate WJ, Morgan AG. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet Med* 13(6): 514-9, 1996.
- Nissenson AR, Fine RN: *Dialysis Therapy*. 3rd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002.
- Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 47: 153-163, 2001.
- Morgan L, Marenah CB, Jeffcoate WJ, Morgan AG. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet Med* 13(6): 514-9, 1996.
- Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T, Frankel AH, Tam FW, Dornhorst A, Frost G, Turner JJ. Assessing glycaemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(7): 1137-42, 2009.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycaemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2(6): 1094-100, 2008.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29(7): 1486-90, 2006.
- Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovic L, Nardacci E, Orzech EA, Roberts VL, Tamborlane WV; AACE Continuous Glucose Monitoring Task Force, Rothermel C. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endocr Pract* 16(5): 730-45, 2010.
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Ther Apher Dial* 11(4): 280-7, 2007.
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial* 11(4): 288-95, 2007.
- Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus: A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2012.
- Welsh JB, Kaufman FR, Lee SW. Accuracy of the Sof-sensor glucose sensor with the iPro calibration algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 6(2): 475-6, 2012.

Il controllo dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato non-critico: stop alla sliding scale!



V. Borzi

dott.vitoborzi@gmail.com

U.O.C. I Medicina, A.O.U. Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

Parole chiave: Diabete, Ospedale, Sliding scale, Analoghi

Key words: Diabetes, Hospital, Sliding scale, Insulin analogues

Il Giornale di AMD, 2013; 16:287-293

Riassunto

L'iperglicemia nei pazienti ricoverati, sia diabetici che non, è associata con un aumentato rischio di complicanze e mortalità, una maggiore durata della degenza, una maggiore percentuale di trasferimenti in Unità Intensiva e più elevati costi di ospedalizzazione. Nonostante l'aumento delle evidenze che supportano l'opportunità di un più intensivo controllo glicemico nei pazienti ricoverati, il trattamento della glicemia continua ad essere sottovalutato e la sliding scale (SSI), uno schema terapeutico associato a limitati successi, continua ad essere lo schema più frequentemente utilizzato in regime di ricovero. Numerose evidenze cliniche hanno evidenziato la scarsa efficacia ed effetti negativi nell'uso della sliding scale. Per spiegare il suo largo uso e accettazione, passerò in rassegna i vantaggi e gli svantaggi dell'uso della sliding scale in ospedale. Al suo posto, l'uso di un regime insulinico costituito da insulina regolare e insulina protaminata (NPH), è usualmente utilizzato. Ma l'inadeguata durata di azione dell'insulina NPH e il suo indesiderato picco di azione alla 4-6 ora dalla somministrazione, nonché l'alta variabilità di assorbimento, ne costituiscono una barriera al raggiungimento di un efficace controllo metabolico (BG). Negli ultimi anni sono stati sviluppati degli analoghi dell'insulina ad azione rapida e ritardo, proprio per superare i limiti della terapia insulinica, tra cui l'ipoglicemia. Una terapia costituita da una associazione di analogo rapido e basale, è oggi lo schema consigliato per il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti non critici ricoverati in ospedale.

Summary

Inpatient hyperglycemia in people with or without diabetes is associated with an increased risk of complications and mortality, a longer hospital stay, a higher admission rate to the intensive care unit, and higher hospitalization costs. Despite increasing evidence that supports intensive glycemic control in hospitalized patients, blood glucose control continues to be challenging, and sliding scale insulin coverage (SSI), a practice associated with limited therapeutic success, continues to be the most frequent insulin regimen in hospitalized pa-

tients. Several studies showed evidence of poor glycemic control and deleterious effects in sliding scale insulin use. To understand its wide use and acceptance, in this paper I reviewed the advantages and disadvantages of sliding scale insulin in the inpatient setting. An insulin regimen of intermediate neutral protamine Hagedorn (NPH) and regular insulin is usually used for the management of diabetes. But the inadequate duration of action of NPH insulin and an undesirable peak activity at 4-6 h after injection, as well as the high day-to-day absorption variability, have been proposed as barriers in achieving appropriate targets of blood glucose (BG) control in patients with diabetes. In recent years, the rapid-acting and basal insulin analogues have been developed to overcome some of the barriers to insulin therapy, including concerns over hypoglycemia. The combination of a long-acting basal and a rapid-acting prandial insulin analogue has been recommended as a more physiological approach to glucose control in non-critically ill patients admitted in hospital.

Introduzione

Il numero dei pazienti con diabete continua inesorabilmente ad aumentare e di conseguenza aumenta anche il numero dei pazienti diabetici che necessitano di un ricovero ospedaliero; si considera che il diabete è presente nel 12.4-25% dei pazienti ospedalizzati. Uno stato iperglicemico è presente nel 38% dei pazienti ricoverati e in un terzo di questi non era presente una anamnesi di diabete. Pertanto tali pazienti potevano avere un diabete non diagnosticato o un pre-diabete, oppure una iperglicemia transitoria legata allo stress della malattia acuta in atto. Tale prevalenza sale addirittura a circa il 70% nei pazienti con sindrome coronarica acuta e a circa l'80% nel periodo perioperatorio dei pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici. Il dato importante è che i pazienti con iperglicemia presentano maggiori eventi avversi, quali mortalità, infezioni, infarto del miocardio, durata del ricovero rispetto a coloro che invece hanno valori glicemici nel-

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

l'ambito della norma. D'altra parte, anche severe ipoglicemie contribuiscono a peggiorare la prognosi dei pazienti ricoverati, specie se anziani e fragili, determinando insulti cerebrali o una aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare. Pertanto, un ottimale controllo glicemico è raccomandato per migliorare tali outcomes clinici^(1,2).

I programmi di trattamento delle iperglicemie in ospedale necessitano di risorse per permettere un frequente monitoraggio glicemico, particolare attenzione alle necessità e richieste nutrizionali oltre ad ulteriori risorse facilmente disponibili per il controllo e il trattamento delle eventuali ipoglicemie.

Modificazioni istituzionali e comportamentali sono quindi necessarie per migliorare la compliance degli operatori a seguire le correnti raccomandazioni. Una più attenta cura del paziente ospedalizzato che presenta iperglicemia potrebbe rappresentare una grossa potenzialità di risparmio economico in termini di migliori outcomes, ridotta mortalità e più breve degenza.

In questo articolo discuterò degli approcci "evidence-based" del trattamento dell'iperglicemia nei pazienti non critici, che poi sono la maggioranza di quelli ricoverati presso le Unità Operative presso cui operiamo o prestiamo le nostre consulenze, focalizzando l'attenzione sulla necessità di non utilizzare più la terapia sliding scale (SSI), e di indirizzare i nostri schemi terapeutici verso l'uso del modello basal-bolus con gli analoghi dell'insulina, che ci permettono una modulazione elastica della glicemia, estremamente importante nei pazienti ospedalizzati.

Target glicemici nel paziente non critico

Dopo il NICE-SUGAR e le numerose meta-analisi che ne sono seguite, l'ipoglicemia ha assunto sempre di più un ruolo importante come fattore di rischio indipendente per la mortalità, specie nei pazienti di pertinenza medica, e soprattutto se anziani e con polipatologie, mentre un ruolo minore riveste nei pazienti puramente chirurgici. Per tale motivo, le raccomandazioni che ne sono seguite sui target di trattamento si sono alquanto modificate rispetto a qualche anno fa. Infatti per la maggior parte dei pazienti non critici si raccomandano livelli glicemici preprandiali <140mg/dl e livelli glicemici random <180 mg/dl. Per evitare ipoglicemie, le dosi di insulina basale e prandiale dovrebbero essere ridotte se i valori glicemici si attestano fra 70 e 100 mg/dl. Al contrario, livelli più elevati di glicemia possono essere accettabili in pazienti terminali, in quelli con severe comorbidità o in quelle situazioni in cui non è possibile garantire una efficace supervisione o monitoraggio infermieristico. In tale gruppo di pazienti è più prudente mantenere valori glicemici intorno a 200 mg/dl allo scopo di evitare sintomatiche e pericolose ipoglicemie.

Sliding scale (SSI)

Ignorare il problema dell'iperglicemia in ospedale non è più ammissibile, e il controllo glicemico non dovrebbe essere compromesso per paura dell'ipoglicemia; per cui altrettanto importante è il controllo dell'ipoglicemia, che nella maggior parte dei casi può essere prevenuta con uno stretto controllo glicemico, così come nel porre una particolare attenzione allo stato nutrizionale, alle variabili condizioni cliniche del paziente e alle appropriate modifiche della terapia insulinica.

Purtroppo in molti ospedali è ancora in uso la prescrizione sotto cute di insulina regolare ogni 4-6 ore in base ai valori della glicemia riscontrati al momento, senza uno schema programmato di somministrazione prandiale o basale. Per il paziente che per la gravità della sua malattia, non è in condizioni di assumere cibo, questo comporta un effetto altalenante della glicemia legato al mancato parallelismo tra concentrazione insulinica e valori glicemici. A maggior ragione, nel paziente che si alimenta, questa somministrazione insulinica basata sul valore capillare rilevato al momento e indipendente dall'assunzione del cibo, comporta una inaccettabile oscillazione dei valori della glicemia. Non tutti però intendono la SSI in tal modo; in un recente studio⁽³⁾ per esempio, la SSI è stata definita come la somministrazione di insulina regolare somministrata prima dei pasti e bedtime, basandosi sempre sulla glicemia determinata capillarmente al letto del malato, oppure somministrata ogni 6 ore per coloro che non si alimentano. Secondo altre interpretazioni, la SSI consiste nell'aggiungere alcune somministrazioni di insulina ad un già programmato schema terapeutico; ma in questo caso dovremmo parlare piuttosto di boli di correzione. Il bolo di correzione è legato al fatto che differenti pazienti hanno differenti livelli di sensibilità insulinica e che rispondono in modo diverso a differenti stadi di una malattia acuta, per cui si impongono talvolta aggiunte estemporanee di insulina per raggiungere i target terapeutici.

La mancanza di efficacia della SSI è dovuta al fatto che essa tratta l'iperglicemia dopo che questa si è già manifestata, per cui è una strategia reattiva, opposta a quella proattiva della terapia programmata.

L'effetto negativo della SSI è più evidente nel diabete di tipo 1, in cui è presente una assoluta insulino deficienza. In questi pazienti facilmente si possono instaurare gravi iperglicemie con chetoacidosi o severe ipoglicemie. Nel diabetico di tipo 2, caratterizzato da insulino-resistenza e da una relativa insulino deficienza, prolungati periodi di carenza insulinica difficilmente determinano situazioni di severe iperglicemie, anche se la variabilità glicemica ne risente in maniera significativa⁽⁴⁾. Purtroppo ad oggi ancora pochi studi controllati e randomizzati sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza della SSI.

Due studi epidemiologici hanno dimostrato l'inefficacia di tale schema di trattamento insulinico. Su 171 adulti diabetici ricoverati in ospedale⁽⁵⁾, 130 erano sottoposti a SSI. Questo gruppo di pazienti presentava un rischio di iperglicemia che era 3 volte maggiore del gruppo che non praticava tale schema terapeutico. L'altro studio retrospettivo di Golightly⁽⁶⁾, ha evidenziato come solo una piccolissima percentuale di pazienti raggiungeva un buon controllo metabolico (2-10%), rispetto alla maggior parte dei pazienti che manteneva un controllo inadeguato (17-25%) o addirittura scarso (51-68%), mentre le ipoglicemie si attestavano intorno a valori dell'1-2%.

Uno studio effettuato su 44 ospedali americani⁽⁷⁾, che includeva 274 pazienti ricoverati di tipo 1 e 725 di tipo 2 e in cui il 45% dei pazienti praticava la sliding scale, ha rilevato che rispettivamente il 77% (tipo 1) e il 76% (tipo 2) dei pazienti presentava almeno un valore di glicemia >200 mg/dl, e il 38% e il 18% aveva valori di glicemia >200 mg/dl per almeno 3 giorni consecutivi. Per quanto riguarda le ipoglicemie, il 12% e il 18% avevano un singolo valore <60 mg/dl, mentre il 3% e il 5% avevano valori di glicemia <60mg/dl per tre giorni consecutivi. Questa survey, anche se non ci dimostra l'inferiorità della SSI, ci evidenzia come nella reale pratica clinica il trattamento dell'iperglicemia in ospedale sia ancora ben lungi dal raggiungere livelli qualitativi adeguati a quanto le linee guida propongono. Un altro studio retrospettivo⁽⁸⁾ su 3912 pazienti ricoverati per polmonite, ha dimostrato che coloro che venivano sottoposti a SSI avevano un rischio di mortalità, complicanze cardiovascolari, sepsi o ricovero in ICU, 2.55 volte superiore al gruppo che non praticava SSI. Due studi del gruppo di Umpierrez hanno dimostrato in maniera inequivocabile come la SSI, sebbene semplice e facile da implementare, presenti numerosi limiti soprattutto nel coprire le escursioni glicemiche e il sovradosaggio di insulina. Nel primo⁽³⁾ gli autori riportano i risultati di un trial randomizzato, prospettico, multicentrico in cui si confrontava l'efficacia e la sicurezza di un regime insulinico basal-bolus (analogo rapido prima dei tre pasti + analogo basale) versus uno schema sliding scale (insulina regolare quattro volte al giorno) in diabetici tipo 2 ricoverati presso un reparto di medicina interna. Gli autori hanno trovato che fra i 130 pazienti, tutti naive per il trattamento insulinico, e con glicemie all'ingresso tra 140 mg/dl e 400 mg/dl, l'uso dello schema basal-bolus determinava un miglior compenso glicemico rispetto alla SSI. Una glicemia target <140 mg/dl era raggiunta nel 66% dei pazienti in basal-bolus, rispetto al 38% del gruppo in SSI. Un quinto dei pazienti trattati con SSI avevano persistentemente valori glicemici > 240 mg/dl durante il ricovero. L'incidenza di ipoglicemie (BG<60 mg/dl) era bassa in tutto lo studio. Se i pazienti in SSI non compensati venivano passati a regime basal-bolus, si assisteva ad un rapido miglioramento del loro compenso

metabolico. Ma il totale delle dosi giornaliere di insulina erano significativamente minori nel gruppo SSI e questo potrebbe costituire un bias nell'interpretazione dei risultati. L'altro studio ha invece confrontato l'efficacia e sicurezza del regime basal-bolus versus SSI in diabetici di tipo 2 ricoverati in ambiente chirurgico⁽⁹⁾, utilizzando lo stesso schema insulinico dello studio precedente. Gli end point dello studio includevano naturalmente i valori glicemici giornalieri ma anche complicanze post-operatorie quali infezione della ferita, polmoniti, insufficienza respiratoria, insufficienza renale acuta e sepsi. I soggetti che praticavano lo schema basal-bolus avevano un significativo miglior compenso glicemico (55% vs 31%), e una significativa riduzione delle complicanze post-operatorie: infezione della ferita (2.9vs 10.3%; P=0.05), polmoniti (0 vs. 2.8%; P=0.247), insufficienza renale acuta (3.8 vs. 10.3%; P=0.106). Inoltre il regime basal-bolus comportava un ridotto, anche se non significativo, ricorso al ricovero in terapia intensiva. I risultati di questi due trial quindi indicano come il regime basal-bolus sia da preferire alla sliding scale, in quanto determina un miglior controllo metabolico e una riduzione delle complicanze nei pazienti medici e chirurgici.

Due ulteriori studi prospettici su diabetici ricoverati in ambiente non intensivo, supportano ulteriormente il concetto della necessità di una programmazione standardizzata della terapia insulinica. In questi studi, infatti, sono stati usati schemi programmati per la terapia insulinica. Uno studio⁽¹⁰⁾ ha dimostrato un beneficio nel controllo glicemico allorché si passava dalla SSI ad un algoritmo di somministrazione insulinica, con una significativa riduzione della durata in cui i pazienti presentavano glicemie >180 mg/dl (37.8%vs 30.1%; P<0.005). Il secondo studio⁽¹¹⁾ ha dimostrato un miglioramento del 10% dei pazienti che raggiungevano glicemie tra 160 e 180 mg/dl e un 23% di riduzione nella durata del ricovero. Nessuno di questi due studi titolava l'insulina per raggiungere dei target prestabiliti, ma entrambi utilizzavano uno stretto monitoraggio glicemico e schemi prestabiliti di somministrazione insulinica.

Schema basal-bolus per pazienti non critici

La somministrazione programmata di insulina per via sottocutanea costituisce il metodo preferito per raggiungere e mantenere il controllo glicemico in pazienti non ricoverati in ICU con diabete o iperglicemia da stress. I componenti dei regimi di somministrazione di insulina per via sottocutanea per i pazienti ricoverati sono quelli basale, nutrizionale ed un elemento supplementare (di correzione). Il paziente ricoverato in reparti di Medicina presenta la necessità di aver praticata una terapia insulinica che sia il più possibile ela-

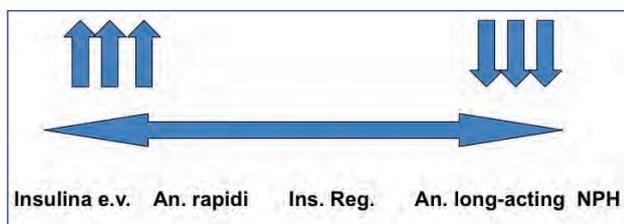


Figura 1. Flessibilità della terapia.

stica (Figura 1) e che facilmente si adattano a tutti i problemi che questi pazienti presentano e che possono determinare importanti iper/ipoglicemie (Tabelle 1, 2).

La terapia insulinica sottocute secondo il metodo basal-bolus prevede la somministrazione secondo uno schema programmato in cui l'insulina ad azione lenta rappresenta circa il 50% della dose totale giornaliera e il resto è somministrato come insulina rapida prima dei tre pasti principali, in percentuale del 20-30% a colazione, 30-40% a pranzo e a cena^(12,13). Questo schema terapeutico è flessibile, efficace, garantisce un'adeguata insulinizzazione basale e permette un rapido cambiamento della terapia in funzione delle condizioni del paziente.

La dose giornaliera iniziale di insulina totale (rapida + basale) varia da 0.3 U/Kg/die a 1.5 U/Kg/die^(3,10,14), sebbene solamente la dose iniziale tra 0.4 U/Kg/die e 0.5 U/Kg/die è stata studiata in maniera prospettica^(3,9). Una analisi caso-controllo di 1990 diabetici, usando l'ipoglicemia come strumento per identificare la variabilità delle dosi, ha riportato che la dose giornaliera di 0.6 U/Kg sembra essere la soglia sotto cui il rischio di ipoglicemia è basso, mentre dosi > 0.79 U/Kg sono associate ad un rischio di ipoglicemia tre volte maggiore rispetto alle dosi < 0.2 U/Kg. La scelta della dose insulinica iniziale dipende dalle caratteristiche del paziente (BMI e condizioni cliniche associate), in particolare grado dello scompenso glicemico e fattori che aumentano il fabbisogno di insulina, quali ipertensione, nutrizione artificiale, terapia steroidea etc. Potrebbe invece essere ragionevole considerare dosi iniziali basse (< 0.3 U/Kg) in pazienti che presentano un significativo rischio di ipoglicemie (anziani, diabetici da lungo tempo, con insufficienza renale cronica, etc.). Il paziente ricoverato, anche se non critico, va seguito attentamente

Tabella 1. Problemi della terapia insulinica in ospedale.

- Orario dei pasti
- Arrivo dei pasti irregolari
- Difficoltà della somministrazione 30' prima
- Improvvise necessità di annullamento del pasto
- Modifiche della terapia
- Variazioni cliniche improvvise
- Imprevedibilità dell'assunzione alimentare
- Vomito

Tabella 2. Condizioni favorevoli l'ipoglicemia in diabetici ricoverati in trattamento insulinico programmato.

- Improvvisa necessità di digiuno o riduzione dell'introito alimentare
- Interruzione della nutrizione enterale, parenterale o infusione con glucosio
- Somministrazione di insulina non seguita dall'alimentazione (malesseri, vomito, trasporto non programmato fuori dal reparto per accertamenti etc.)
- Riduzione del dosaggio di corticosteroidi
- Non riconosciuta insufficienza renale
- Età avanzata, demenza, awareness hypoglycemia
- Interazioni farmacologiche

con il monitoraggio glicemico per apportare tutti i necessari aggiustamenti posologici necessari⁽¹⁵⁾. Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione; il calcolo del fattore di correzione per il singolo paziente può essere effettuato applicando la "regola del 1700":

fattore di correzione (FC) = 1700 diviso per la dose totale giornaliera (DTG) di insulina

(per es., se DTG = 56 unità: FC = 1700/56 = 30) → mediamente 1 unità di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl.

In alternativa, il fattore di correzione può essere determinato con la formula:

3000/peso in kg: FC = 3000/80 = 37.

Quale tipo di insulina usare?

Numerosi preparati insulinici possono essere utilizzati in relazione alla disponibilità della farmacia dell'Ospedale. Ma da parecchi anni sono stati sviluppati gli analoghi rapidi e basali, che hanno un profilo farmacocinetico (Tabella 3) che si avvicina di più alla fisiologica secrezione insulinica rispetto all'insulina regolare e all'NPH. Pertanto queste formulazioni garantiscono un miglior profilo di efficacia e sicurezza. L'utilizzo degli analoghi non comporta sempre un miglior controllo metabolico, ma senz'altro riduce il rischio di ipoglicemia rispetto alle insuline tradizionali.

Gli analoghi rapidi (aspart, lispro o glulisina) determinano notevoli benefici, rispetto all'insulina regolare, quando usati per controllare la glicemia postprandiale. Le insuline regolari, proprio per la loro cinetica, devono essere somministrate 30-45 minuti prima dei pasti, mentre gli analoghi possono essere somministrati subito prima o addirittura durante o subito dopo i pasti⁽¹⁶⁾. E questo costituisce un notevole vantaggio nella gestione della glicemia in ospedale, dove spesso non è possibile determinare con precisione l'orario o la quantità di cibo che il paziente assumerà. Inoltre l'effetto picco si raggiunge più presto rispetto all'insulina regolare, con conseguente miglior con-

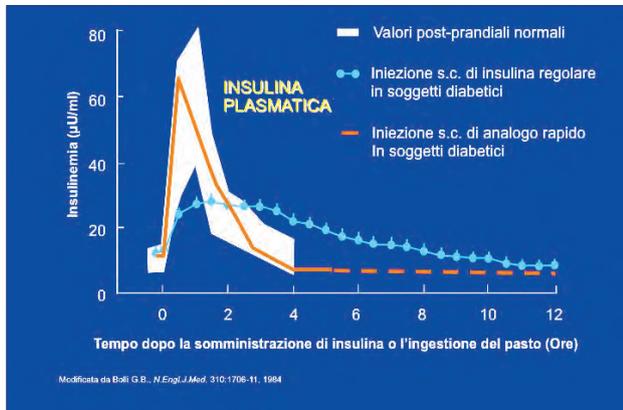


Figura 2. Farmacocinetica degli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana.

trollo della glicemia post-prandiale, mentre la loro più breve durata d'azione riduce il rischio di ipoglicemie tardive o pre-pasto⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ (Figura 2). Numerosi trial clinici hanno dimostrato come l'utilizzo dell'insulina lispro⁽²⁰⁾ e aspart⁽²¹⁾ è associato ad una più bassa incidenza di eventi ipoglicemici, a parità di controllo glicemico. Invece un trial randomizzato⁽²²⁾, multicentrico e controllato ha suddiviso 130 diabetici tipo 2 a ricevere detemir una volta al giorno e aspart prima dei pasti oppure insulina regolare e NPH entrambe due volte al giorno. Prefissato un target glicemico < 140 mg/dl a digiuno, entrambi i tipi di trattamento determinavano un equivalente miglioramento del controllo glicemico (45% nel gruppo detemir/aspart e 48% in quello NPH/insulina regolare). Le ipoglicemie (BG < 60 mg/dl), si osservavano in circa 1/4 dei pazienti di entrambi i gruppi. Non si evidenziavano differenze in relazione a mortalità o durata della degenza.

La fisiologica secrezione basale di insulina è mimata nei nostri pazienti diabetici dalla somministrazione di insulina basale o ritardo. L'insulina basale ideale dovrebbe avere delle caratteristiche particolari

Tabella 3. Insuline in commercio.

Insuline disponibili ad azione rapida				
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Analogo Rapido	Aspart (Novorapid®), Glulisina (Apidra®), Lispro (Humalog®)	da 15 a 35'	1-3 h	3-5 h
Umana Regolare	Actrapid® Humulin R®	30'	2-3 h	5-8 h

Insuline disponibili per insulizzazione basale				
Tipo di azione	Nome	Inizio	Picco	Durata
Intermedia	NPH (Humulin N®)	2 h	4-6 h	8-14 h
Analogo basale	NPL (Humalog NPL®)	1-4 h	6 h	15 h
Analogo basale	Glargine (Lantus®)	2-4 h	-	24 h
Analogo basale	Detemir (Levemir®)	1-2 h	-	24 h (in funzione della dose)

Tabella 4. Caratteristiche dell'insulina basale ideale.

- Copertura delle 24 ore con una singola somministrazione
- Assenza di picchi
- Prevedibilità di azione
- Scarsa variabilità intra e interindividuale
- Bassa incidenza di ipoglicemie
- Minor aumento del peso corporeo
- Sicurezza
- Facilità di somministrazione
- Iniezione in siti differenti
- Iniezione a tempi differenti

Tabella 5. Limiti delle insuline a durata d'azione intermedia: NPH.

- Non mima il profilo insulinemico basale
- Assorbimento variabile
- Picco d'azione evidente
- Durata di 13-16 ore
- Richiede una somministrazione giornaliera multipla per coprire il fabbisogno insulinico basale delle 24 ore
- Può provocare frequenti episodi ipoglicemici

(Tabella 4), quali soprattutto la durata di azione di 24 h e l'assenza di picchi. Purtroppo l'NPH non mima assolutamente la fisiologica secrezione in quanto la sua monosomministrazione non copre le 24 h e la sua azione presenta un picco verso la seconda-quarta ora dalla sua somministrazione (Tabella 5). Queste caratteristiche incidono in maniera significativa sull'andamento glicemico, rendendola responsabile di oscillazioni glicemiche (ipoglicemie notturne e iperglicemie al risveglio). Gli analoghi basali long acting (Glargine e Detemir) hanno in maniera molto soddisfacente risolto questi problemi (Figura 3). La loro durata di 20-24 ore e la loro assenza di picchi, permette il raggiungimento di un

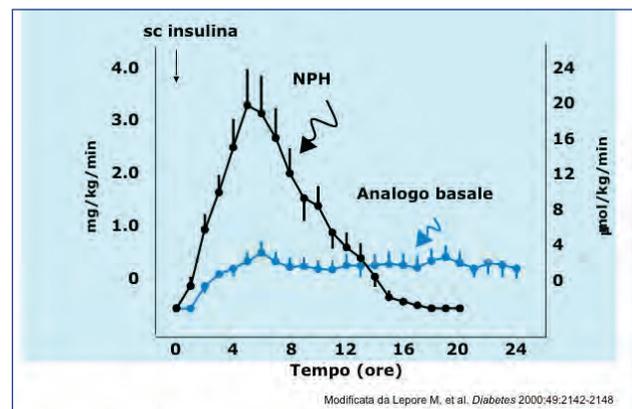


Figura 3. Farmacocinetica degli analoghi basali rispetto all'insulina NPH.

buon controllo metabolico con significativa riduzione degli episodi ipoglicemici soprattutto notturni rispetto all'insulina NPH⁽²³⁻²⁷⁾. Gli analoghi basali sono anche associati ad una minore variabilità farmacocinetica, per cui determinano una maggiore stabilità glicemica inter e intraindividuale rispetto all'NPH⁽²⁸⁾. In alcuni trial clinici con diabetici di tipo 1⁽²⁹⁾ e tipo 2⁽³⁰⁾, l'insulina glargine in monosomministrazione era associata ad un miglior compenso glicemico (PPG 14.4 mg/dl inferiore alla NPH) e a una significativa riduzione delle ipoglicemie (39.9% vs 49.2% nello studio con pazienti tipo 1 e 33% vs 50.7% in quello con pazienti di tipo 2). Anche l'insulina detemir dimostrava la stessa azione favorevole sull'efficacia e sulla sicurezza, con in più un dato positivo sul peso corporeo. In diabetici di tipo 1⁽³¹⁾, l'insulina detemir si dimostrava più efficace dell'NPH nel ridurre l'HbA1c a valori < 7% (38% vs 29%), con una riduzione del rischio di ipoglicemie del 69% e con un minor incremento ponderale (1.7 vs 2.7 Kg). Proprio alla luce di tutte queste considerazioni lo statement dell'AACE/ACE⁽³²⁾ raccomanda fortemente l'utilizzo degli analoghi (Glargine e Detemir) rispetto all'NPH come insulina basale. Uno studio che ci dà uno spaccato della realtà ospedaliera e ci conferma ulteriormente i vantaggi (riportati anche negli standard di cura italiani) di trattare i pazienti diabetici in ospedale con il migliore schema insulinico, lo schema «basal bolus» e con le migliori insuline a disposizione «gli analoghi», abbandonando così le vecchie terapie ed il classico schema al bisogno «Sliding scale» è quello di Bernard e coll.⁽³³⁾ È questo il primo trial clinico randomizzato che ha valutato e comparato, nel Rush Medical Center di Chicago, due protocolli per il trattamento dell'iperglicemia in pazienti con diabete tipo 2, utilizzati prima in pronto soccorso e poi nella fase di ospedalizzazione, consistenti l'uno nell'utilizzo prima di aspart e poi di detemir in basal bolus (trattamento intensivo con analoghi, INT), e l'altro nell'utilizzo di un trattamento convenzionale (UC, ciò che i medici del pronto soccorso e poi del reparto avevano al momento a disposizione). Lo studio era strutturato in due fasi, la fase 1 in pronto soccorso, in cui i pazienti assegnati a INT ricevevano aspart per via sottocutanea ogni 2 ore e nella maggior parte dei casi al massimo in 2 somministrazioni al giorno; e i pazienti in UC che erano trattati a discrezione e scelta dei medici del pronto soccorso.

I pazienti in INT che necessitavano del passaggio dal pronto soccorso al reparto (fase 2), venivano transitati alla terapia in basal bolus, aggiungendo all'aspart che facevano già, anche la detemir. Durante l'ospedalizzazione, i pazienti in UC venivano trattati a discrezione dello staff di medici ai quali venivano affidati (alcuni facevano NPH, glargine o detemir, altri venivano lasciati solo con terapia orale, altri facevano aspart+NPH etc.).

Gli obiettivi sui quali i due tipi di protocollo sono stati confrontati sia per la fase 1 che per la fase 2 erano: compenso glicemico, frequenza di ipoglicemie, durata del ricovero.

I risultati ottenuti, in relazione agli obiettivi appena descritti, sono stati i seguenti:

miglioramento del compenso glicemico nei pazienti in trattamento in basal bolus, sia nella fase 1 che nella fase 2, rispetto a quanto osservato nei pazienti in trattamento usual care. Il compenso glicemico medio ottenuto nella fase 1 per i pazienti in INT è stato di 217±71 mg/dl e di 257±89 mg/dl per il gruppo in UC (P < 0.01). Per quello che riguarda gli episodi ipoglicemici, durante la fase di pronto soccorso si sono verificati 3 episodi di ipoglicemia (BG < 50 mg/dl) in 3 pazienti in trattamento INT, e 2 episodi in 2 pazienti in UC. Nella fase 2 di ospedalizzazione i risultati sono stati i seguenti: il compenso glicemico medio durante i 5 giorni di ospedalizzazione è stato significativamente migliore per i pazienti in INT. Il compenso glicemico medio per l'intera ospedalizzazione è stato di 135 ±48 mg/dl per i pazienti in INT e di 185±72 mg/dl (P < 0.01) per quelli in UC. Gli eventi ipoglicemici moderati registrati in questa fase sono stati del 4,3% nei pazienti in INT e del 4,5% nei pazienti in UC. Non c'era alcuna differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda la durata della degenza. Per cui in conclusione si può affermare che sia in pronto soccorso che in reparto, il trattamento con protocollo aspart ± detemir determina un miglior compenso glicemico senza un incremento degli episodi ipoglicemici.

Conclusioni

Nonostante la semplicità nella gestione del regime insulinico sliding scale, nessuno studio ha dimostrato la sua superiorità nel controllo glicemico e nella sua sicurezza. Anche se da più di 50 anni molti editoriali e rassegne ne hanno scoraggiato l'uso, questo regime terapeutico continua ad essere tramandato da medico anziano a specializzando e a studente. È quindi necessario un cambiamento culturale che riesca a far sì che uno schema di terapia programmata diventi la chiave del trattamento del paziente ospedalizzato, non critico e con iperglicemia. Questo schema terapeutico dovrebbe incoraggiare l'uso di analoghi basali e di analoghi rapidi che coprano il fabbisogno dei pasti. Ogni ospedale dovrebbe implementare dei protocolli di somministrazione di insulina su questo genere di pazienti, che vengano accettati e utilizzati da tutte le Unità Operative. E soprattutto è necessario che vengano effettuati dei controlli sulla reale efficacia raggiunta, in maniera da motivare sempre di più gli operatori sanitari sul loro uso. Questo semplice intervento consentirà un sostanziale miglioramento del controllo glicemico, con notevole riduzione delle oscillazioni iper e ipoglicemiche, trasformando così il miraggio del controllo glicemico del paziente ricoverato in una solida realtà. Ma, come ha scritto Umpierrez in uno splendido editoriale, aspettarsi risultati migliori senza questi elementi essenziali è non solo temerario ma si adatterebbe alla definizione che Einstein ha dato della follia: fare la stessa cosa più e più

volte e aspettarsi sempre risultati differenti. Fermiamo adesso questa follia della sliding scale!⁽⁴⁾

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Campbell RK. Etiology and effect on outcomes of hyperglycemia in hospitalized patients. *Am Health Sys Pharm* 64: S4-8, 2007.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 16-38, 2012.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 30(9): 2181-2186, 2007.
- Umpierrez GE, Maynard G. Glycemic chaos (not glycemic control) still the rule for inpatient care: how do we stop the insanity? *J Hosp Med* 1(3): 141-4, 2006.
- Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157: 545-52-58, 1997.
- Golightly LK, Jones MA, Hamamura DH, et al. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients: efficiency and effectiveness of sliding-scale insulin therapy. *Pharmacotherapy* 26: 1421-32, 2006.
- Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, et al. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care* 30: 367-9, 2007.
- Becker T, Moldoveanu A, Cukierman T, et al. Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin-by-glucose sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia. *Diabetes Res Clin Pract* 78: 392-7, 2007.
- Umpierrez E, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 34(2): 256-61, 2011.
- Maynard G, Lee J, Phillips G, et al. Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. *J Hosp Med* 4: 3-15, 2009.
- Schnipper JL, Ndumele CD, Liang CL, et al. Effects of a subcutaneous insulin protocol, clinical education, and computerized order set on the quality of inpatient management of hyperglycemia: results of a clinical trial. *J Hosp Med* 4: 16-27, 2009.
- Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: la gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. *Il Giornale di AMD* 15: 93-100, 2012.
- Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009, pp. 122-29, 2010.
- Pietras SM, Hanrahan P, Arnold LM, et al. State-of-the-art inpatient diabetes care: the evolution of an academic hospital. *Endocr Pract* 16(3): 512-21, 2010.
- Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355: 1903-2911, 2006.
- Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Elmerer M, Balent B, Schaupp L, Krejs GJ and Pieber TR. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 17(5): 371-5, 2000.
- Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, et al. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1904-9, 1998.
- Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 46: 265-70-86, 1997.
- Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2363-8, 2004.
- Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 22: 1607-11, 1999.
- Heller S, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Reduced hypoglycemia with insulin aspart: a double-blind, randomized crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 50: A137, 2001.
- Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. Comparison of Inpatient Insulin Regimens with Detemir plus Aspart Versus Neutral Protamine Hagedorn plus Regular in Medical Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 564-569, 2009.
- Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 35: 536-42-74, 2005.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-575, 2005.
- Yki-Jarvinen H. The relationship between glycemic control and hypoglycemia using insulin glargine versus NPH insulin: a meta-regression analysis in type 2 diabetes. *Diabetes* 52(Suppl 1): A149-50-76, 2003.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 7: 56-64, 2005.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1269-74, 2006.
- Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 9: 648-59, 2007.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 639-43, 2000.
- Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1130-6, 2000.
- Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 25: 442-9, 2008.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15: 540-59, 2009.
- Bernard JB, Munoz C, Harper J, Muriello M, Rico E, Baldwin D. Treatment of Inpatient Hyperglycemia Beginning in the Emergency Department: A Randomized Trial Using Insulins Aspart and Detemir Compared With Usual Care. *Journal of Hospital Medicine* 6: 279-284, 2011.

Alterazioni di cute e sottocute da somministrazione di insulina e fattori associati nel diabetico tipo 2 insulino-trattato



S. Gentile¹, G. Guarino¹, L. Carbone², M. Agrusta², F. Strollo³
felix.strollo@gmail.com

¹ Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara" Seconda Università di Napoli

² U.O. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Cava de' Tirreni, Salerno

³ U.O. Endocrinologia e Metabolismo, INRCA, Roma

Parole chiave: Diabete, Iniezioni di insulina, Alterazioni cutanee, Lipoipertrofia

Key words: Diabetes, Insulin injections, Skin lesions, Lipohypertrophy

Il Giornale di AMD, 2013; 16:294-297

Riassunto

Solo una parte dei diabetici insulino-trattati raggiunge il target di glicata raccomandato dalle linee guida sia per scarsa aderenza ad un adeguato stile di vita che per regime terapeutico inadeguato. Quest'ultimo può dipendere da molteplici fattori, inclusa l'iniezione di insulina in aree di cute alterata, riutilizzo di aghi e mancata rotazione delle sedi di iniezione. Scopo di questa indagine è stato quello di valutare la frequenza di alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione in diabetici tipo 2 insulino-trattati e di verificarne una possibile associazione con i valori di HbA1c. I dati raccolti indicano una frequenza alta di lesioni cutanee nelle sedi di iniezione (non solo di tipo lipoipertrofico) ed una significativa associazione tra queste e valori elevati di HbA1c. Questi dati sottolineano la necessità di un'azione educativa costante e ripetuta da parte del team diabetologico.

Summary

Only few insulin-treated (IT) people with diabetes mellitus (DM) reach the glycemic target to poor compliance and/or to sedentary lifestyle and/or to inadequate treatment regimen. The latter may be also brought about by often overlooked factors including insulin injection into altered skin areas, often brought about by incorrect habits, namely needle reutilization or poor compliance to the suggestion to continuously rotate skin injection areas. The aim of our study was to evaluate the rate of skin lesions within the sites commonly used for insulin injection in our IT DM patients and to verify a possible association with HbA1c changes. Results show that skin lesions are frequently present in insulin injection sites in type 2 diabetes, and a significant relationship between skin lesions (not only lipohypertrophy) and high values of HbA1c. This suggests us to pay more attention to all aspects of patient-team relationship to try and obtain good metabolic control in all people with diabetes

È noto che il buon controllo glico-metabolico è raggiungibile solo in una percentuale ridotta di pazienti diabetici⁽¹⁾ per ragioni varie che includono, uso di schemi terapeutici inadeguati, compliance dei pazienti, adeguamento dello stile di vita. Le modalità di somministrazione dell'insulina (conservazione, scelta delle sedi di iniezione, mezzi di somministrazione) possono condizionarne assorbimento, farmacocinetica ed effetto biologico.

Non sempre l'équipe curante riesce a fornire tutto il supporto necessario sia di tipo psicologico che educativo⁽²⁾ al fine di ottenere modifiche di comportamenti ed acquisizione di competenze nell'auto-cura. Per quanto possa apparire sorprendente, almeno il 25% dei pazienti diabetici insulino-trattati modificano in modo volontario il regime di cura, saltando dosi di insulina, modificandone il dosaggio in modo arbitrario e, ad esempio, senza una corretta valutazione del rapporto insulina-carboidrati al momento dei pasti o non tenendo conto dell'insulino-sensibilità individuale. In altre parole, tali variazioni degli schemi terapeutici vengono operate senza una base logica basata su conoscenze frutto di un corretto percorso educativo⁽³⁾. Le variazioni incontrollate dei livelli glicemici possono dipendere anche da altri fattori: a) variabilità della farmacocinetica di alcuni tipi di insulina come nel caso dell'insulina umana regolare o delle preparazioni NPH⁽⁴⁾; b) mancata o insufficiente miscelazione di pre-miscelate⁽⁵⁾; c) miscelazione estemporanea di insuline diverse⁽⁴⁾; d) uso di siringhe da insulina con tarature troppo piccola e praticamente illeggibile⁽⁴⁾; e) l'inosservanza del corretto intervallo tra somministrazione di umana regolare e pasto⁽⁴⁾; f) scorretta conservazione di insulina in frigorifero⁽⁶⁾; l'utilizzazione di sedi di somministrazione non corretta⁽⁷⁾. In sintesi, gli errori comportamentali dei pazienti, la variabilità farmacocinetica

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

intrinseca ad alcune preparazioni insuliniche, possibili lesioni di tipo distrofico della cute nelle sedi di iniezione – specie se determinate da reiterati errori nella tecnica di somministrazione dell’insulina – possono cooperare nel determinare variazioni incontrollate dei valori glicemici, che a loro volta possono contribuire al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici suggeriti dalle linee guida. Inoltre, proprio perché poco indagate, le lesioni trofiche della cute nelle sedi di iniezioni dell’insulina possono rappresentare una causa occulta della variabilità glicemica, non correggibile nella misura in cui non viene valutata.

Obiettivi generali dello studio

Gli obiettivi generali dello studio sono stati quelli di valutare in diabetici insulino-trattati:

1. la frequenza delle alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione (cute e sottocute) derivanti da scorretta tecnica iniettiva (*compresa conservazione, miscelazione dell’insulina, ecc.*)

2. sedi, estensione e gravità delle lesioni riscontrabili nei siti di iniezione

3. possibili relazioni tra controllo glico-metabolico ed alterazioni cutanee
allo scopo di rilevare bisogni educativi relativamente agli errori di somministrazione e di uso dell’insulina

Obiettivi Specifici

– ricercare evidenze che consentano di rilevare bisogni educativi che permetteranno di:

– programmare interventi educativi a correzione degli errori

– contribuire a migliorare il buon controllo metabolico.

Tabella 1. Scheda di raccolta dati per tipologia di lesione cutanee nelle sedi di iniezione dell’insulina.

Cute escavata/dura NO _ SI _
Forma rotondeggiante _ ovalare _ Sede: braccio Dx _ Six _ Coscia Dx _ Six _ Addome Dx _ Six _ Dimensioni: come fagiolo _ uliva _ noce _ >dei precedenti _ Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
Cute dura/ ispessita/nodosa/anelastica NO _ SI _
Forma rotondeggiante _ ovalare _ Sede: braccio Dx _ Six _ Coscia Dx _ Six _ Addome Dx _ Six _ Dimensioni: come fagiolo _ uliva _ noce _ >dei precedenti _ Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
Ecchimosi/Stravasi ematici NO _ SI _
Forma rotondeggiante _ ovalare _ Sede: braccio Dx _ Six _ Coscia Dx _ Six _ Addome Dx _ Six _ Dimensioni: come fagiolo _ uliva _ noce _ >dei precedenti _ Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
Segni di punture ripetute nella stessa sede (<i>in un’area ristretta</i>) NO _ SI _
Forma rotondeggiante _ ovalare _ Sede: braccio Dx _ Six _ Coscia Dx _ Six _ Addome Dx _ Six _ Dimensioni: come fagiolo _ uliva _ noce _ >dei precedenti _ Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
Altro tipo di lesione (<i>descrivere</i>):
Forma rotondeggiante _ ovalare _ _____ Sede: braccio Dx _ Six _ Coscia Dx _ Six _ Addome Dx _ Six _ Dimensioni: come fagiolo _ uliva _ noce _ >dei precedenti _ Dimensioni maggiori, con diametro max di circa ____ cm
In caso di lesione evidente e/o peculiare fare foto digitale ed archiviare.

Casistica e metodi

Sono stati selezionati 215 diabetici tipo 2 consecutivi, insulino-trattati da almeno 1 e da non più di 5 anni, precedentemente addestrati all'auto-somministrazione di insulina. L'età media 57 ± 7 anni, il rapporto M/F= 0,82, BMI 28 ± 3 k/m²: Il numero di iniezioni di insulina praticate ogni giorno (I/D) era di 4 in 35 soggetti, 3 in 87, 2 in 50 e 1 in 43 casi.

Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti ad

1) esame delle sedi di iniezione per la ricerca di a. lipodistrofia (LD) sia di tipo atrofico che ipertrofico;

b. indurimento/nodosità (IN);

c. ecchimosi (E);

d. concentrazione di più punture in area ristretta (CAR); (Tabella 1)

2) dosaggio di HbA_{1c} (HPLC);

3) questionario su modalità di conservazione dell'insulina, esecuzione dell'iniezione, miscelazione, gradimento dello strumento utilizzato.

Le lesioni sono state ricercate sia con ispezione che con palpazione delle sedi di iniezione e, quando riscontrate, sono state fotografate ed archiviate.

Altri elementi valutati sono stati numero di iniezioni/die, mezzo di somministrazione, numero di U.I. di insuline somministrate/die, riutilizzo dello stesso ago (numero di volte), titolo di studio, lunghezza dell'ago, tipo di insulina (umana regolare, NPH e relative miscele, analoghi rapidi e lenti con le relative miscele). Le valutazioni statistiche sono state fatte mediante software SPSS/SP+ (Norusis Inc, Ill, USA) per test del χ^2 (con correzione di Yates), U test di Mann-Whitney, correlazione/regressione multipla. I dati sono espressi come medie \pm DS, e il valore soglia di significatività statistica è stato fissato per $p<0,05$.



Figura 1. Lesioni ecchimotiche da reiterate iniezioni di insulina nella stessa sede. Il paziente non praticava né antiaggreganti, né anticoagulanti ed aveva normali parametri emocoagulativi.



Figura 2. Lesione mista ecchimotica e rilevata da reiterate iniezioni di insulina nella stessa sede. Come nel caso precedente il paziente non assumeva farmaci antiaggreganti o anticoagulanti ed aveva normali parametri emocoagulativi.

Risultati

Lesioni di cute e sottocute (LCS) sono state osservate in 137/215 casi, di cui 33/35 tra quelli che praticavano 4 I/D, 62/87 a 3 I/D, 38/50 a 2I/D e 4/43 a 1I/D. Le lesioni osservate sono state indurimento/nodosità (70%) (Figura 1), ecchimosi (27%) (Figura 2), lipodistrofia (3%) (Figura 3). La concentrazione di più punture in aree ristrette è stata osservata nel 76% di tutti i pazienti (con e senza lesioni) (Figura 4). I valori di HbA_{1c} dei soggetti senza LCS erano significativamente inferiori rispetto ai pazienti con LCS ($8,1\pm 1,6$ vs $7,4\pm 1,0\%$). Analogamente, errori di conservazione, di agitazione di premiscele, di tecnica iniettiva di insulina



Figura 3. Nodulo lipoiptrofico localizzato al terzo inferiore del braccio sinistro di un paziente con diabete mellito tipo 2, insulinotratato da 12 anni.



Figura 4. Segni di reiterate iniezioni di insulina nella stessa sede associate a difetto di sensibilità dolorosa, come nei casi precedenti.

erano presenti in numero significativamente ($p < 0,001$) maggiore di soggetti con LCS (93%) rispetto a quelli senza LCS (43%). La presenza di lesioni era significativamente correlata alla durata del trattamento insulinico ($p < 0,01$), a numero elevato di U.I.di insulina iniettate/die ($p < 0,001$), ed all'uso reiterato più volte dello stesso ago ($p < 0,01$) ed a basso livello di istruzione ($p < 0,05$). Non hanno raggiunto la significatività statistica variabili come sesso, tipo di insulina, lunghezza dell'ago.

Conclusioni

La frequenza di lesioni riscontrate nella serie studiata è sovrapponibile ai dati della letteratura⁽⁸⁾. Viceversa in letteratura vengono descritte solo lesioni come *lipoatrofia*, dipendente da reazione immuno-allergica coinvolgente il TNF- α innescata dall'insulina⁽⁹⁾, e *lipohipertrofia* dovuta all'effetto stimolante sulla proliferazione ed iperplasia degli adiopociti prodotto dall'insulina⁽¹⁰⁾. Questa indagine documenta per la prima volta una più ampia gamma di lesioni cutanee in cui i casi di lipodistrofia rappresentano solo una parte. La correlazione statisticamente significativa tra elevati livelli di HbA1c e presenza ed estensione di lesioni indica con chiarezza che non solo le lesioni di tipo lipodistrofico possono interferire con l'assorbimento e la farmacocinetica dell'insulina, come dimostrato per i noduli lipopertofici^(11,12). L'esame dei questionari ed in particolare il fatto che la maggior parte dei pazienti abbia dimenticato finanche chi ha loro fornito educazione su come conservare ed iniettare insulina, come fare rotazione di siti iniettivi e di usare sempre aghi nuovi ad ogni inie-

zioni, dimostra che esistono notevoli carenze educative.

Questi dati dimostrano altresì la necessità sia di una ricerca sistematica di errori di comportamento, che di programmare interventi educativi a correzione degli errori unitamente ad interventi educativi di rinforzo, senza i quali qualsiasi impostazione terapeutica risulta incapace di evitare glicemie erratiche ed imprevedibili. Unitamente a queste azioni di miglioramento è necessario che l'équipe diabetologica ricerchi sistematicamente lesioni nei siti di iniezioni, inserendo questa attività tra quelle schedate alla scadenza annuale di controllo generale di ogni paziente e che le utilizzi come indicatore di efficacia della propria azione educativa.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Qualità indicators in diabetes care in Italy. AMD, Kino, Torino 2006.
2. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Richini D. - GISED. Organizzazione dell'attività educativa nei Centri di Diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. XV Congresso Nazionale AMD, Genova 2005, Contributi Scientifici, MEDIA, vol. 5, (Suppl.), p. 30, 2005.
3. Nicolucci A. Relazione III Convegno del Centro Studi e Ricerche AMD, Ancona ottobre 2006.
4. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 31: 7-13, 2005.
5. Guerci B, Suavenet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab* 31: 4S7-4S24, 2005.
6. Young RJ, Steel MJ, Frier BM, Duncan LJ. Insulin injection sites in diabetes: a neglected area? *BMJ* 283: 349, 1981.
7. Hambridge K. The management of lipodystrophy in diabetes care. *Br J Nurs* 16(9): 520-4, 2007.
8. Schiazza L, Occella C, Bleidi D, Rampini E. Insulin lipohypertrophy. *J Am Acad Dermatol* 104: 149-149, 1990.
9. Fujikura J. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocrine J* 51: 623-628, 2005.
10. Geloan A, Collet AJ, Guay G, Bukowiecki LJ. Insulin stimulates in vivo cell proliferation in white adipose tissue. *Am J Physiol* 256: C190-C196, 1989.
11. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, et al. Impaired absorption of insulin apart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 28: 2025-2027, 2005.
12. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 48(2): 121-5, 2011. doi: 10.1007/s00592-009-0172-x. Epub 2010 Jan 21.

Effetti di un anno di trattamento con liraglutide sui principali fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2



A.M. Labate¹, G.T. Russo¹, P. Villari¹, A. Giandalia¹, E.L. Romeo¹, M. Marotta¹, R. Zingale¹, A. Alibrandi², D. Cucinotta¹
e-mail: giuseppina.russo@unime.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico Universitario di Messina;

² Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Messina

Parole chiave: Liraglutide, Diabete mellito tipo 2, Rischio cardiovascolare, GLP-1RA.

Key words: Liraglutide, type 2 diabetes, cardiovascular risk, GLP-1RA.

Il Giornale di AMD, 2013; 16:298-304

Riassunto

Introduzione. L'attuale gestione del diabete di tipo 2 non mira soltanto a correggere l'iperglicemia, ma deve tenere conto di tutti gli altri principali fattori di rischio cardiovascolare (CVD). In aggiunta ai noti effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo, gli agonisti del GLP-1 sembrano influenzare anche il profilo lipidico e la pressione arteriosa.

Scopo. In questo studio sono stati valutati gli effetti sui principali fattori di rischio CVD del trattamento per 12 mesi con liraglutide in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in 85 soggetti diabetici di tipo 2, in terapia antiipertensiva e/ o ipolipemizzante stabile.

Metodi: In tutti i pazienti partecipanti sono stati raccolti i dati clinici e antropometrici e dosati i parametri lipidici e metabolici, sia al baseline che alla fine del periodo di follow up. È stato inoltre calcolato il Visceral Adiposity Index (VAI), un indice correlato all'obesità che è stato associato ad un aumentato rischio CVD.

Risultati. La terapia con liraglutide ha determinato, oltre ad un miglior compenso glicemico, anche una significativa riduzione del peso corporeo e dell'adipe viscerale, dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, un miglioramento del profilo lipidico e dei valori del VAI ($P < 0.05$ tutti). Tutte queste differenze erano indipendenti dalla variazione del BMI e paragonabili negli uomini e nelle donne.

Conclusioni. Il trattamento per un anno con liraglutide in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale è in grado di migliorare il compenso glicemico ed il peso corporeo e si associa ad un miglior profilo pressorio e lipidico, oltre ad una significativa riduzione del VAI, in maniera indipendente dalla riduzione del peso corporeo.

Summary

Introduction. The current management of type 2 diabetes is not only aimed to correct hyperglycemia, but it must

take into account all major cardiovascular disease (CVD) risk factors. In addition to the well known effects on glycemic control and body weight, GLP-1 receptor agonists seem to ameliorate lipid profile and blood pressure.

Aim of the study. In this study, we evaluated the effects on major CVD risk factors of 12 months- treatment with liraglutide in add on to ongoing oral hypoglycaemic therapy in 85 subjects with type 2 diabetes, on stable treatment with antihypertensive and/or lipid-lowering agents.

Methods. Clinical and antropometric data were collected and metabolic and lipid profile were misured at baseline and at the end of follow-up in all participants. In addition, we calculated the Visceral Adiposity Index (VAI), an obesity-related index which has been associated to an increased CVD risk.

Results. After 12 months, treatment with liraglutide improved glycemic control and significantly reduced body weight, visceral fat, and lipid profile; furthermore, liraglutide significantly reduced systolic and diastolic blood pressure and the values of VAI ($P < 0.05$ all). All these differences were independent from changes in BMI, and comparable in men and women.

Conclusions. One-year of treatment with liraglutide improved glycemic control and body weight, and it was associated to better blood pressure and lipid profile, as well as to a significant reduction of VAI, irrespective from BMI variations.

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 si associa ad un elevato rischio cardiovascolare (CVD)⁽¹⁾, cui contribuiscono, in diversa misura, non solo l'iperglicemia, ma diversi fattori di rischio noti, quali l'obesità, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Pertanto, il trattamento del diabete mellito di tipo 2, oltre a correggere l'iperglicemia, deve tener conto di tutti questi fattori. Il trattamento

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

con i comuni farmaci ipoglicemizzanti, seppur efficace nel ridurre la glicemia, è spesso accompagnato da importanti effetti collaterali, quali l'ipoglicemia e l'aumento di peso, che peggiorano il rischio CVD, la qualità di vita dei pazienti e limitano il raggiungimento dei targets terapeutici. Negli ultimi anni, grande attenzione è stata rivolta ad una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti, gli agonisti del recettore del GLP-1, che oltre a garantire un'ottima efficacia sul controllo glicemico, sembrano essere caratterizzati da un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità⁽²⁾. Questi farmaci hanno infatti dimostrato di migliorare il controllo glicemico stimolando la secrezione insulinica e riducendo la secrezione di glucagone, in maniera glucosio-dipendente, riducendo pertanto al minimo il rischio di ipoglicemia⁽³⁾. Inoltre, a differenza dei farmaci ipoglicemizzanti comunemente usati, la terapia con gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1Ras) si associa ad una riduzione del peso corporeo⁽⁴⁾. In aggiunta ai noti effetti sul compenso glicemico e sul peso corporeo, diverse evidenze sperimentali sembrano indicare un potenziale effetto benefico di questa classe di farmaci sull'apparato cardiovascolare, benché non siano stati ancora del tutto chiariti i meccanismi che ne stanno alla base. Liraglutide, in particolare, è un analogo del GLP-1 ad azione prolungata che negli studi di registrazione LEAD ha determinato un miglioramento significativo del compenso glicemico, del peso corporeo, del profilo lipidico e della pressione arteriosa^(4,5), effetti che si potrebbero tradurre in una riduzione del rischio CVD. Come è ben noto, il grasso viscerale è un determinante importante del rischio cardio-metabolico; recentemente è stato individuato un nuovo algoritmo per la valutazione di questo rischio che tiene conto del grado di obesità viscerale: il Visceral Adiposity Index (VAI), un indice sesso-specifico che tiene conto dei tre principali elementi della sindrome metabolica (circonferenza vita, trigliceridi e colesterolo HDL) e del BMI. È stato infatti dimostrato come il VAI sia un predittore indipendente del rischio CVD e cerebrovascolare in pazienti con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2, cardiopatia ischemica e ipertensione^(7,8).

Lo scopo del nostro studio è stato pertanto quello di valutare l'effetto del trattamento per 12 mesi con liraglutide, in *add on* alla terapia ipoglicemizzante in atto, sui principali fattori di rischio cardiovascolare e sul Visceral Adiposity Index in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 ambulatoriali.

Pazienti e metodi

Sono stati reclutati nello studio 85 soggetti diabetici di tipo 2 ambulatoriali consecutivi (47 uomini e 38 donne), in terapia antiipertensiva e/o ipolipemizzante stabile. Tutti i partecipanti sono stati trattati con liraglutide (1.2 mg; 1.8 mg/die) in *add-on* alla terapia in corso per dodici mesi, secondo le attuali indicazioni te-

rapeutiche. Il disegno dello studio prevedeva che durante i sei mesi precedenti e nei 12 mesi di durata dello studio, non fosse modificata la terapia ipoglicemizzante, antiipertensiva e ipolipemizzante in corso. Sono stati esclusi i soggetti con neoplasie e patologie concomitanti maggiori, insufficienza epatica e/o renale di grado moderato-severo (GFR \leq 59 ml/min).

Di tutti i partecipanti sono stati raccolti i dati anamnestici e clinici (BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa). I parametri di laboratorio sono stati dosati al basale e dopo 12 mesi di trattamento con liraglutide. I livelli a digiuno di glucosio, creatinina, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi sono stati dosati con metodiche standardizzate (Roche Diagnostics, Milan, Italy). Il colesterolo LDL è stato calcolato con la formula di Friedewald⁽⁹⁾. L'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è stata dosata con la tecnica HPLC (Diamat; Bio-Rad Laboratories, Milano, Italia); i valori considerati normali nel nostro laboratorio sono 4-6%. Il VAI è stato calcolato secondo i criteri descritti da Amato et al.⁽⁷⁾ usando la seguente equazione sesso-specifica: Uomini (circonferenza vita/39.68 + (1.88 x BMI)) x (Trigliceridi/1.03) x (1.31/colesterolo HDL); Donne (circonferenza vita/36.58 + (1.89 x BMI)) x (Trigliceridi /0.81) x (1.52/colesterolo HDL). Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato.

Analisi statistica

I dati sono stati valutati con il programma statistico SPSS vers. 11.1 per Windows. I risultati sono espressi come medie, deviazione standard (DS) e numero di casi (%). Per valutare la distribuzione gaussiana delle variabili oggetto del nostro studio è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov, che ha dimostrato per la maggior parte delle variabili una distribuzione normale. È stato quindi utilizzato un approccio parametrico per l'analisi dei dati attraverso il test di Student per dati appaiati. Per le variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi quadrato (χ^2). È stato considerato significativo un valore di $P < 0.05$.

Risultati

Caratteristiche cliniche dei soggetti diabetici partecipanti allo studio

Le caratteristiche cliniche al basale dei soggetti diabetici di tipo 2 partecipanti allo studio sono mostrate nella tabella 1. I pazienti avevano un'età media di 53 anni, paragonabile nei due generi, con una durata del diabete maggiore nelle donne rispetto agli uomini ($P=0.03$). I partecipanti in esame erano in media obesi, con valori di peso e circonferenza vita paragonabili nei due sessi, mentre il BMI era significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini ($P=0.0001$). Al momento del reclutamento, il compenso glicemico era

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione in studio.

	Popolazione totale	Uomini	Donne	P
n (%)	85	47 (55.3)	38 (44.7)	
Età (anni)	53.24 ± 9.86	53.47 ± 10.22	52.95 ± 9.51	-
Durata diabete (anni)	6.75 ± 5.43	5.32 ± 3.30	7.91 ± 6.48	0.03
BMI (kg/m ²)	37.55 ± 6.66	35.12 ± 5.44	40.56 ± 6.48	0.0001
Peso (Kg)	103.82 ± 16.78	105.31 ± 17.22	101.99 ± 16.25	-
Circonferenza vita (cm)	119.51 ± 12.69	120.02 ± 13.45	118.57 ± 11.83	-
PAS (mmHg)	139.47 ± 13.21	140.53 ± 12.82	138.11 ± 13.91	-
PAD(mmHg)	84.94 ± 7.89	85.32 ± 8.69	84.32 ± 6.89	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	175.36 ± 42.64	176.06 ± 39.62	174.62 ± 47.66	-
HbA1c (%)	8.28 ± 1.24	8.25 ± 1.25	8.31 ± 1.26	-
Colesterolo totale (mg/dl)	182.84 ± 42.58	183.49 ± 40.96	182.03 ± 45.06	-
Colesterolo HDL (mg/dl)	41.82 ± 10.69	38.66 ± 10.34	45.74 ± 9.89	0.001
Colesterolo LDL (mg/dl)	103.91 ± 37.51	102.31 ± 34.18	105.89 ± 41.56	-
Colesterolo non HDL (mg/dl)	141.01 ± 42.65	144.83 ± 41.04	136.29 ± 44.7	-
Trigliceridi (mg/dl)	185.52 ± 87.25	212.62 ± 100.42	152.00 ± 51.57	0.001
Visceral Adiposity Index	3.39 ± 2.23	3.84 ± 2.63	2.84 ± 1.44	0.03
Creatinina (mg/dl)	0.92 ± 0.21	1.03 ± 0.17	0.78 ± 0.16	<0.0001
GFR (ml/min)	80.51 ± 21.22	78.96 ± 18.26	82.43 ± 24.51	-
Microalbuminuria n (%)	13 (15.3)	9 (19.1)	4 (10.5)	-
Neuropatia n (%)	-	-	-	-
Retinopatia n (%)	5 (5.9)	4 (8.5)	1 (1.2)	-
CHD n (%)	4 (4.7)	4 (8.5)	0 (0)	-
Ateromasia TSA n (%)	18 (21.2)	11 (23.4)	7 (18.4)	-
Ateromasia AI n (%)	10 (11.8)	8 (17.0)	2 (5.3)	-
Farmaci antipertensivi n (%)	62 (72.9)	35 (74.5)	27 (71.1)	-
Statine/fibrati/Ω 3 n (%)	56 (65.9)	31 (65.9)	25 (65.8)	-
Sulfaniluree n (%)	13 (15.3)	8 (17.02)	5 (13.2)	-
Metformina n (%)	73 (85.9)	40 (85.1)	33 (86.8)	-
Glinidi n (%)	14 (16.5)	9 (19.1)	5 (13.2)	-
Pioglitazone n (%)	7 (8.2)	4 (8.5)	3 (7.9)	-

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; GFR: glomerular filtration rate; CHD: cardiopatia ischemica. I dati sono n, %, medie ± SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi.

mediocre (HbA1c 8.28 ± 1.24), sia negli uomini che nelle donne, rappresentando l'indicazione per l'add on di liraglutide. Il profilo lipidico mostrava le tipiche caratteristiche della dislipidemia associata al diabete; in particolare, gli uomini presentavano un profilo lipidico peggiore rispetto alle donne, con valori più bassi di colesterolo HDL e maggiori di trigliceridi (P=0.001, entrambi), sebbene la percentuale di individui in trattamento con farmaci ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega-3) fosse paragonabile nei due generi. Il 73% della popolazione in studio era affetto da ipertensione

arteriosa, in trattamento medico specifico, ed i valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica erano poco al di sopra dei limiti raccomandati e paragonabili nei due sessi (Tabella 1).

Circa il trattamento con farmaci ipoglicemizzanti, l'uso delle diverse classi di farmaci era simile nei due generi, con l'86% dei soggetti in trattamento con metformina, il 15% con sulfaniluree, il 16% con glinidi e l'8% con pioglitazone.

Il Visceral Adiposity Index (VAI) era maggiore negli uomini rispetto alle donne (P=0.03), così come i li-

Tabella 2. Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare.

	Tempo 0	Tempo 12	Variazione rispetto al tempo 0	P
n (%)	85	85	-	
circonferenza vita (cm)	119.51±12.69	111,12±13,71	-8.39±14.62	<0.0001
BMI (kg/m ²)	37.55±6.66	34.2±6.47	-3.34±6.70	<0.0001
HbA1c (%)	8.28±1.24	6.70±0.70	-1.57±1.31	<0.0001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	175.36±42.64	127.66±26.14	-47.71±46.64	<0.0001
Colesterolo totale (mg/dl)	182.84±42.58	153.46±30.93	-29.38±44.64	<0.0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	103.91±37.51	60.04 ± 38.36	-43.87±10.00	<0.0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	41.82±10.69	52.07 ±11.84	+10.25±10.97	<0.0001
Trigliceridi (mg/dl)	185.52±87.25	122.75±48.13	-62.76±70.23	<0.0001
Col non HDL (mg/dl)	141.01±42.65	101.38±27.59	-39.62± 43.93	<0.0001
PAS (mmHg)	139.47±13.21	124.06±10.59	-15.41±13.21	<0.0001
PAD (mmHg)	84.94 ± 7.89	76.06±7.52	-8.88±8.77	<0.0001
Visceral Adiposity Index	3.39±2.23	1.66±0.76	-1.73±1.79	<0.0001

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica. I dati sono n, %, medie ± SD.

velli di creatinina (P<0.0001), mentre i livelli di GFR (glomerular filtration rate) erano paragonabili nei due sessi. Anche la prevalenza delle complicanze micro- e macroangiopatiche era paragonabile negli uomini e nelle donne con diabete.

La microalbuminuria era presente in 13 soggetti (15%), la retinopatia in 5 (6%), la cardiopatia ischemica in 4 soggetti (5%) e l'ateromasia dei TSA e dei vasi degli arti inferiori in 18 (21%) e 10 (12%) soggetti, rispettivamente.

Tabella 3. Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare dopo stratificazione per variazione di BMI.

	Soggetti senza riduzione di BMI	Soggetti con riduzione del BMI di 0-4 kg/m ²	Soggetti con riduzione del BMI > 4 kg/m ²	P	P1
n (%)	12 (14.1)	37 (43.5)	36 (42.4)		
Maschi n (%)	7 (58.33)	25 (62.50)	15 (45.45)	-	-
Circonferenza vita (cm)	+ 4.50±12.53	-4.23 ± 12.63	-18.12 ± 11.03	<0.0001	<0.0001
BMI (kg/m ²)	+ 6.93±5.69	-1.49 ± 0.95	-9.31 ± 5.00	<0.0001	<0.0001
HbA1c (%)	-1.42±1.65	-1.60 ± 1.08	-1.60 ± 1.48	-	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	-51.83±74.76	-43.88 ± 33.81	-50.85 ± 48.59	-	-
Colesterolo totale (mg/dl)	-52.08±53.49	-21.28 ± 37.37	-30.94 ± 47.64	-	-
Colesterolo LDL(mg/dl)	-45.10±50.83	-20.03±31.59	-29.05 ± 44.78	-	-
Colesterolo HDL (mg/dl)	+5.42±13.49	+10.30± 9.38	+11.94 ± 11.62	-	-
Trigliceridi (mg/dl)	-62.00±91.22	-57.73±67.38	-69.15 ± 66.94	-	-
Colesterolo nonHDL (mg/dl)	-57.50±49.49	-31.58 ± 37.05	-42.88 ± 48.37	-	-
PAS (mmHg)	-28.33±15.57	-14.25 ± 8.88	-12.12 ± 14.25	0.002	-
PAD (mmHg)	-12.50 ± 11.58	-9.13 ± 7.06	-7.27 ± 9.36	-	-
Visceral Adiposity Index	-1.62 ± 1.85	-1.75 ± 2.08	-1.76 ± 1.39	-	-

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica.

Sono mostrati i valori di P significativi: P = P value di confronto tra il primo ed il terzo gruppo, P1 = P value di confronto tra il secondo ed il terzo gruppo.

Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare

Come mostrato nella tabella 2, il trattamento con liraglutide per 12 mesi ha determinato, rispetto al basale un significativo miglioramento del compenso glicemico e dei parametri antropometrici ($P < 0.0001$ sia per BMI che per circonferenza vita). I pazienti trattati con liraglutide mostravano inoltre un significativo miglioramento del profilo lipidico, con riduzione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo non HDL e trigliceridi ($P < 0.0001$ tutti), ed un incremento dei livelli di colesterolo HDL ($P < 0.0001$). Il trattamento con liraglutide, inoltre, ha determinato un cambiamento favorevole del profilo pressorio e del Visceral Adiposity Index ($P < 0.0001$).

Effetti del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardio-vascolare dopo stratificazione per variazione di BMI.

Per escludere che gli effetti benefici del trattamento con liraglutide sui parametri in studio fossero ascrivibili al suo documentato effetto sul peso corporeo, la popolazione in studio è stata stratificata in tre gruppi, in base all'entità della variazione del BMI (Tabella 3). Nel primo gruppo sono stati inclusi i 12 (14.1%) soggetti nei quali i livelli di BMI non si sono ridotti dopo 12 mesi di trattamento; nel secondo

gruppo, i 37 (43.5%) soggetti diabetici in cui la riduzione del BMI è risultata inferiore o uguale a 4 kg/m^2 (mediana di riduzione del BMI); nel terzo gruppo, i 36 (42.4%) soggetti in cui il trattamento con liraglutide ha determinato una riduzione del BMI $> 4 \text{ kg/m}^2$. Gli uomini e le donne erano ugualmente distribuiti nei gruppi (dati non mostrati). Dopo 12 mesi di trattamento, in tutti e tre i gruppi di pazienti si è osservata una riduzione dei valori di glicemia a digiuno, HbA1c, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo non HDL, trigliceridi e Visceral Adiposity Index ed un aumento dei livelli di colesterolo HDL, senza differenze significative tra i gruppi. Anche i livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica si sono ridotti dopo i dodici mesi di trattamento con liraglutide, senza differenze tra i tre gruppi. Inoltre, anche nel primo gruppo, in cui il BMI e la circonferenza vita risultavano, in media, aumentati di 7 kg/m^2 e 4.5 cm , rispetto al basale, è stato riscontrato un significativo miglioramento di tutti i parametri in studio, paragonabile a quello osservato nei gruppi in cui vi era un decremento ponderale.

Effetto del trattamento con liraglutide per 12 mesi sui principali fattori di rischio cardiovascolare negli uomini e nelle donne partecipanti allo studio

Quando abbiamo considerato l'effetto del trattamento con liraglutide negli uomini e nelle donne separatamente (Tabella 4), è stato osservato come la riduzione dei livelli di trigliceridi fosse maggiore negli

Tabella 4. Effetto sui parametri in studio del trattamento con liraglutide per 12 mesi negli uomini e nelle donne partecipanti allo studio.

	Uomini	Donne	P
n (%)	47 (55.3)	38 (44.7)	
BMI (kg/m^2)	-2.67 ± 5.24	-4.16 ± 8.16	-
Peso (Kg)	-7.93 ± 14.90	-10.80 ± 20.31	-
circonferenza vita (cm)	-7.36 ± 14.99	-9.66 ± 14.25	-
PAS (mmHg)	-17.13 ± 13.82	-13.29 ± 12.26	-
PAD (mmHg)	-9.47 ± 8.98	-8.16 ± 8.58	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	-42.00 ± 47.07	-54.76 ± 45.73	-
HbA1c (%)	-1.46 ± 1.29	-1.72 ± 1.36	-
Colesterolo totale (mg/dl)	-33.83 ± 42.69	-23.87 ± 46.94	-
Colesterolo HDL(mg/dl)	$+10.31 \pm 9.61$	$+10.39 \pm 12.60$	-
Colesterolo LDL(mg/dl)	-40.69 ± 9.32	-47.82 ± 9.51	0.0008
Colesterolo non HDL (mg/dl)	-43.96 ± 41.24	-34.26 ± 47.05	-
Trigliceridi (mg/dl)	-77.64 ± 83.23	-44.37 ± 44.25	0.03
Visceral Adiposity Index	-2.04 ± 2.06	-1.34 ± 1.31	-
Creatinina (mg/dl)	$+0.02 \pm 0.21$	$+0.01 \pm 0.15$	-

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica. Sono mostrati i valori di P significativi.

uomini rispetto alle donne ($P=0.03$), mentre quella del colesterolo LDL era di maggiore entità nelle donne rispetto all'altro sesso ($P=0.0008$). Gli altri parametri in studio mostravano un andamento simile nei due generi (Tabella 4).

Conclusioni

Nel diabete mellito di tipo 2 l'iperglicemia, l'obesità e l'ipertensione arteriosa svolgono un ruolo fondamentale nella progressione della malattia e soprattutto nello sviluppo delle complicanze che possono compromettere la qualità e la durata della vita dei pazienti, quali le malattie cardiovascolari. Infatti, come riportato da linee guida italiane⁽¹⁰⁾ ed internazionali^(11,12), nella gestione del paziente diabetico non è sufficiente raggiungere valori ottimali di HbA1c, ma è fondamentale trattare tutti i fattori di rischio CVD ed in particolare il peso corporeo, la pressione arteriosa e il profilo lipidico. Alla luce di queste considerazioni, lo sviluppo di nuove terapie ipoglicemicizzanti è stato rivolto anche alla capacità di migliorare i parametri metabolici e cardiovascolari legati alla malattia diabetica. Liraglutide ha dimostrato di ridurre in maniera efficace l'HbA1c, al pari di altri farmaci ipoglicemicizzanti e nel contempo ha dimostrato di ridurre il peso corporeo di circa 3 kg, senza aumentare il rischio di ipoglicemia⁽¹³⁻¹⁷⁾. Questo farmaco, così come altri della stessa famiglia, ha inoltre suscitato interesse per la possibilità di ridurre il rischio CVD. Al di là delle evidenze *in vitro* e quelle provenienti da studi animali^(18,19), tale azione potrebbe essere imputata alla riduzione di alcuni fattori di rischio extraglicemici.

Nel nostro studio, il trattamento con liraglutide, al dosaggio di 1.2 mg/die e 1.8 mg/die, in associazione al trattamento ipoglicemicizzante in corso, si è rivelato in grado, dopo dodici mesi, di ridurre in maniera significativa l'HbA1c, la pressione arteriosa sisto-diastolica, i livelli di colesterolo totale, colesterolo non HDL, trigliceridi e colesterolo LDL, e aumentare i livelli di colesterolo HDL. Il trattamento con liraglutide determinava quindi un miglior compenso glicometabolico, accompagnato da una significativa riduzione di altri fattori di rischio, che non era imputabile alla variazione del peso corporeo. È da rilevare, inoltre, l'importante riduzione della pressione arteriosa sistolica che sembra anch'essa non dipendere strettamente dalla perdita di peso corporeo. Infatti, dopo aver suddiviso in terzili di variazione ponderale la nostra popolazione, non vi erano differenze significative tra chi aveva una perdita di peso modesta o nulla e chi, invece, mostrava una cospicua riduzione del BMI, anche se l'effetto sulla pressione arteriosa risultava molto più evidente nei pazienti con una riduzione maggiore del BMI. Questo dato suggerisce che la riduzione della pressione

arteriosa non sia legata alla perdita di peso, se non per variazioni molto grandi di BMI.

I nostri risultati sono concordanti con quanto emerso recentemente in letteratura, confermando gli effetti che entrambi i GLP-1 Ras esplicano sui principali markers di rischio CVD⁽²⁰⁾. È importante notare come questi effetti siano stati osservati nella nostra corte di pazienti ambulatoriali e quindi non "selezionati" per la partecipazione ad un trial clinico e come l'effetto fosse di *add on* alla terapia ipolipemizzante e anti ipertensiva in atto. Infatti, per evitare l'effetto confondente di variazioni terapeutiche in pazienti politrattati come i pazienti diabetici ambulatoriali, un requisito per l'ingresso nello studio era la stabilità della terapia ipolipemizzante e antiipertensiva nei 6 mesi precedenti e durante tutto il follow-up dello studio.

Inoltre, i nostri dati indicano come un trattamento prolungato ad un anno sia ancora efficace su tutti i parametri esplorati e come tali effetti benefici siano paragonabili negli uomini e nelle donne con diabete.

Tali effetti sono indipendenti dalla variazione ponderale e aggiuntivi rispetto a qualsiasi terapia ipoglicemicizzante, ipolipemizzante o antiipertensiva in corso, dal momento che questa non è stata modificata nei dodici mesi di follow-up.

Infine, nel nostro studio, la terapia con liraglutide ha anche determinato il miglioramento del Visceral Adiposity Index, un possibile predittore indipendente di rischio cardiometabolico⁽²¹⁾, senza evidenza di una differenza di genere.

In conclusione, i nostri risultati confermano l'efficacia clinica del trattamento con liraglutide nel compenso glicometabolico, e indicano un effetto positivo sui principali fattori di rischio CVD in maniera indipendente dalla riduzione del peso corporeo. Resta pertanto da valutare se tali effetti si traducano in una riduzione degli eventi cardiovascolari in questa popolazione.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
2. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 11: 368(9548): 1696-705, 2006.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132(6): 2131-57, 2007.
4. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 10: 344: d7771, 2012.
5. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Inve-

- stigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes* 36(6): 843-54, 2012.
6. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide) (ELIXA) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01147250>.
 7. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSyStudyGroup. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 33(4): 920-2, 2010.
 8. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *19; 10: 183, 2011.*
 9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 499-502, 1972.
 10. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica 71-80, 2009-2010 www.aemmedi.it.
 11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care* 36 (Suppl. 1): S28-32, 2013.
 12. International Diabetes Federation 2012, Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. 72-80, 2012.
 13. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373(9662): 473-81, 2009.
 14. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32(1): 84-90, 2009.
 15. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32(7): 1224-30, 2009.
 16. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52(10): 2046-55, 2009.
 17. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374(9683): 39-47, 2009.
 18. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract* 73(1): 107-10, 2006.
 19. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 47(5): 806-15, 2004.
 20. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24(1): 275-86, 2008.
 21. Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidoun Prof AF. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol* 7: 11-20, 2012.



Effetti a breve termine della chirurgia bariatrica sulla lipemia postprandiale e sugli ormoni gastrointestinali in pazienti obesi con diabete di tipo 2



E. Griffo¹, G. Nosso¹, R. Lupoli¹, M. Cotugno¹, G. Saldalamacchia¹, G. Vitagliano¹, L. Angrisani², P.P. Cutolo², A.A. Rivellese¹, B. Capaldo¹
ettoregri@gmail.com

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli; ² Unità Operativa Complessa di Chirurgia Laparoscopica e Generale, Ospedale S. Giovanni Bosco, Napoli

Parole chiave: Trigliceridi postprandiali, Chirurgia bariatrica, Ormoni gastrointestinali

Key words: Postprandial triglycerides, Bariatric surgery, Gastrointestinal hormones

Il Giornale di AMD, 2013; 16:305-309

Riassunto

Premesse e scopo. La chirurgia bariatrica (CB) è in grado influenzare positivamente il profilo lipidico a digiuno in pazienti obesi con diabete di tipo 2 (DM2), tuttavia non vi sono dati sull'impatto della CB sulla lipemia postprandiale e sulle relazioni con gli entero-ormoni. Abbiamo valutato gli effetti a breve termine della CB sulla lipemia post-prandiale in pazienti con DM2 ed obesità e le possibili relazioni con le modifiche degli entero-ormoni.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 25 pazienti obesi con DM2 (età = 46 ± 8 anni, BMI = 44 ± 7 kg / m²), di cui quindici sottoposti a gastrectomia verticale (GV) e 10 a bypass gastrico (BPG). Poiché le variazioni di peso e dei principali parametri metabolici sono risultate simili con i due interventi, l'analisi è stata effettuata sull'intero campione. Abbiamo valutato la risposta lipidica ed entero-ormonale per 3 ore dopo un meal test (MT) somministrato prima e due settimane dopo CB.

Risultati. Dopo CB, si è osservata una significativa riduzione del peso corporeo, glicemia e insulinemia a digiuno, HOMA-IR, lipidi a digiuno e postprandiali ($p < 0.05$ - $p < 0.001$). In particolare, l'area incrementale sotto la curva (iAUC) dei trigliceridi plasmatici si riduceva del 70% ($p < 0.001$). La risposta del GLP-1 al pasto misto, sostanzialmente piatta nel pre-intervento, aumentava significativamente dopo due settimane ($p < 0.001$), mentre la risposta del GIP non si modificava significativamente. La grelina diminuiva significativamente dopo CB sia a digiuno che dopo MT ($p < 0.05$). La riduzione dei trigliceridi a digiuno correlava positivamente con la riduzione dell'insulino-resistenza ($p < 0.05$).

Conclusioni. La CB induce un miglioramento precoce della lipemia sia a digiuno che postprandiale. Tale migliora-

mento sembrerebbe ascrivibile al ridotto assorbimento intestinale dei lipidi conseguente alle modifiche del transito intestinale.

Summary

Background and aims. Bariatric surgery (BS) is able to positively influence fasting lipid profile in obese type 2 diabetic patients (T2DM) but no data is available on the impact of BS on postprandial lipid metabolism neither on its relation with incretin hormones. We evaluated the short-term effects of BS on postprandial lipemia in obese T2DM patients and the contribution of changes in gastrointestinal hormones.

Materials and methods. We studied 25 obese T2DM patients (age = 46 ± 8 years, BMI = 44 ± 7 kg/m²), of which fifteen underwent sleeve gastrectomy and ten underwent gastric bypass. Since the changes in body weight and in the main metabolic parameters were similar with the two interventions, data were pooled all together. Lipid and incretin hormone concentrations were evaluated in the fasting state and for 3 hours after ingestion of a liquid meal before and two weeks after BS.

Results. Two weeks after BS, there was a significant reduction in body weight, fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, HOMA-IR, fasting and postprandial plasma lipids ($p < 0.05$ - $p < 0.001$). In particular, the incremental area under the curve (iAUC) of plasma triglycerides decreased by 70% ($p < 0.001$). The meal-response of GLP-1, rather flat pre-operatively, increased significantly after 2 weeks ($p < 0.001$), while the response of GIP did not change significantly. Fasting and postprandial ghrelin decreased significantly postoperatively ($p < 0.05$). The reduction of fasting triglycerides correlated positively with the reduction of insulin resistance ($p < 0.05$).

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Conclusion. *BS leads to an early improvement of fasting and postprandial lipemia. This improvement is likely related to reduced intestinal lipid absorption consequent to changes in the intestinal transit of nutrients.*

Introduzione

È noto che gli interventi di chirurgia bariatrica attuati per la terapia dell'obesità morbigena sono in grado di influenzare positivamente il metabolismo glucidico e lipidico a digiuno in soggetti con DM2. Mentre il miglioramento della glicemia, mediato in parte dal ripristino dell'asse entero-insulare, è stato ampiamente documentato, non vi sono dati sul metabolismo lipidico postprandiale che, verosimilmente, dovrebbe essere fortemente influenzato dalla chirurgia bariatrica. Queste informazioni potrebbero avere un'importante ricaduta clinica dal momento che anche le alterazioni del metabolismo lipidico postprandiali rappresentano un fattore indipendente di rischio cardiovascolare⁽¹⁾. Inoltre, non è mai stato indagato se le modifiche degli entero-ormoni conseguenti alla CB siano in grado di influenzare il metabolismo lipidico. Questa ipotesi trova supporto in recenti studi che dimostrano che la terapia con incretino-mimetici o inibitori del DPP-IV esercita effetti benefici che vanno ben oltre il controllo glicemico, quali un netto miglioramento delle lipoproteine postprandiali^(2,3).

Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti a breve termine (2 settimane) della chirurgia bariatrica sul metabolismo glicolipidico a digiuno e post-prandiale in soggetti obesi con DM2 e valutare se tali effetti sono in relazione con le modifiche degli entero-ormoni (GLP-1, GIP e Grelina).

Metodi

Partecipanti

Sono stati studiati 25 pazienti obesi con DM2 (12 uomini e 13 donne) che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra 30 e 65 anni, indice di massa corporea (IMC) ≥ 35 kg/m², durata del DM2 > 6 mesi, scarso controllo del diabete in trattamento medico, assenza di trattamento con statine o altri farmaci ipolipemizzanti, eleggibilità alla chirurgia bariatrica (gastrectomia verticale, GV o Roux-en-Y bypass gastrico, BG). Tutti i partecipanti sono stati esaminati da un team multidisciplinare costituito da un diabetologo, un chirurgo bariatrico, uno psichiatra e un dietista. Quindici pazienti sono stati sottoposti a GV e dieci a BG. Le valutazioni cliniche e metaboliche dei partecipanti sono state condotte presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia della Università Federico II, mentre l'intervento chirurgico è stato eseguito presso il Dipartimento di Chirurgia dell'Ospedale S. Giovanni Bosco di Napoli. Tutti i pazienti sono stati

informati sui rischi e benefici relativi ad ogni procedura e hanno firmato il consenso informato prima di sottoporsi all'intervento chirurgico. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Disegno sperimentale

Tutti i partecipanti sono stati studiati prima e due settimane dopo l'intervento chirurgico. In entrambe le occasioni, sono stati raccolti i parametri antropometrici, clinici e di laboratorio insieme ai dati sulla terapia farmacologica. Inoltre, i livelli plasmatici di glucosio, insulina, lipidi ed entero-ormoni (GLP-1, GIP, Grelina) sono stati valutati a digiuno e per 3 ore dopo l'assunzione di un pasto misto.

Pasto misto

Al mattino dopo un digiuno di 12 ore, tutti i pazienti hanno consumato un pasto misto (Resource © ENERGY Nestlé Nutrition), che consisteva in un drink di 175 ml (304 kcal), contenente 41 g di carboidrati, 13 g di proteine e 9 g di lipidi. Tutti i pazienti sono stati invitati a consumare il pasto entro 30 min. I campioni di sangue sono stati prelevati ai tempi 0, 30, 60, 90, 120 e 180 min, raccolti in provette EDTA refrigerate ed immediatamente centrifugati a 4°C. Il plasma è stato conservato a -80 C fino al momento delle determinazioni.

Procedure di laboratorio

Le concentrazioni di colesterolo e trigliceridi sono state determinate con il metodo enzimatico-colorimetrico (ABX Diagnostics, Montpellier, Francia, Roche Diagnostics, Milano, Italia) sull'autoanalizzatore Cobas Mira (ABX Diagnostics, Montpellier, Francia). Le lipoproteine HDL sono state separate dal plasma mediante il metodo della precipitazione con acido fosfotungstico/cloruro di magnesio. Il colesterolo LDL a digiuno è stato calcolato con la formula di Friedewald. Le concentrazioni plasmatiche di glucosio sono state misurate con il metodo della glucosio-ossidasi. L'insulina plasmatica (DIA-Source ImmunoAssays S.A, Nivelles, Belgium), il GLP-1 attivo, il GIP e la Grelina totale (Linco Research, St Charles, MO, USA) sono stati determinati con il metodo ELISA sull'autoanalizzatore Triturus (Diagnostica Grifols, SA, Barcelona, Spagna).

Calcoli

L'indice HOMA-IR è stato calcolato con la seguente formula: glicemia a digiuno (mg / dl) x insulina a digiuno (μ U / l) / 405. Le aree incrementali della glicemia, insulina, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL ed entero-ormoni postprandiali sono state calcolate con il metodo trapezoidale come area sotto la curva escludendo i valori al basale (iAUC).

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard se non diversamente specificato. Le variabili non normalmente distribuite sono state analizzate dopo trasformazione logaritmica o con test non parametrici. Le variazioni delle diverse variabili prima e dopo chirurgia bariatrica sono stati valutati mediante Student t-test t per dati appaiati. L'associazione tra le variabili è stata valutata mediante l'analisi univariata. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita secondo i metodi standard utilizzando il pacchetto statistico SPSS (SPSS / PC; SPSS, Chicago, IL).

Risultati

Dal momento che le variazioni di peso e dei principali parametri metabolici ottenute due settimane dopo l'intervento sono risultate simili con i due interventi, l'analisi statistica è stata effettuata sull'intero campione. Le caratteristiche cliniche e la terapia farmacologica dei pazienti al basale e dopo CB sono riportate in tabella 1.

Due settimane dopo l'intervento, si è osservata una significativa riduzione dell'IMC (44 ± 7 vs 39 ± 7 kg/m², $p < 0.001$). La glicemia e l'insulinemia a digiuno si riducevano significativamente dopo CB con un marcato miglioramento della resistenza insulinica, come evidenziato dalla diminuzione del 50% dell'indice HOMA-IR (Tabella 2). La risposta glicemica al pasto test era significativamente ridotta rispetto al pre-intervento, mentre la risposta insulinica aumentava senza però raggiungere la significatività statistica (Tabella 2).

Lipidi

Dopo l'intervento chirurgico, si è osservato una significativa riduzione delle concentrazioni a digiuno di

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e terapia farmacologica dei pazienti prima e due settimane dopo chirurgia bariatrica.

	pre-CB	post-CB
M/F	12/13	-
Età (anni)	46 \pm 8	-
Durata del diabete (anni)	4 \pm 4	-
HbA1c (%)	8 \pm 2	-
<i>Terapia</i>		
Solo dieta	2/25	22/25
Ipoglicemizzanti orali	21/25	2/25
Ipoglicemizzanti orali + insulina	2/25	0/25
Insulina	0/25	1/25
Antiipertensivi	15/25	0/25
Ipolidemizzante	0/25	0/25

I dati sono espressi come Media \pm DS.

Tabella 2. Profilo glicemico ed insulinemico a digiuno e due settimane dopo pasto misto.

	pre-CB	post-CB
Glicemia basale (mg/dl)	170 \pm 15	125 \pm 7*
iAUC glicemia (mg/dl · 180 min)	8867 \pm 1147	5744 \pm 935#
Insulinemia basale (μ UI/ml)	28 \pm 3	19 \pm 2**
iAUC Insulinemia (μ UI/ml · 180)	5518 \pm 617	7385 \pm 1197
HOMA-IR	12 \pm 2	6 \pm 1**

I dati sono espressi come Media \pm DS.

** $P < 0.01$ vs. pre-CB; * $P \leq 0.001$ vs. pre-CB; # $P < 0.05$ vs. pre-CB.

TG, col-totale, col-LDL e col-HDL (Tabella 3). L'iAUC dei TG plasmatici durante test-meal diminuiva del 70% ($p < 0.001$), mentre non si osservava nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'iAUC del col-totale e del col-HDL (Tabella 3).

Analizzando la risposta lipidica postprandiale in base al tipo di intervento chirurgico (GV o BG), non è stata riscontrata alcuna differenza tra le due procedure chirurgiche utilizzate.

Entero-ormoni

Due settimane dopo CB, i livelli di grelina a digiuno e dopo test meal si riducevano significativamente (Tabella 3). I livelli a digiuno di GLP-1 attivo e di GIP non si modificavano significativamente due settimane dopo gli interventi chirurgici, mentre la risposta al pasto test, valutata come iAUC, aumentava significativamente solo per il GLP-1 attivo mentre rimaneva sostanzialmente immodificata per il GIP totale (Tabella 3).

Tabella 3. Profilo lipidico ed entero-ormonale a digiuno e due settimane dopo pasto misto.

	pre-CB	post-CB
Grelina basale (pg/ml)	394 \pm 51	278 \pm 33#
iAUC grelina (pg/ml · 120 min)	-5779 \pm 1702	-1455 \pm 1491#
GLP-1 basale (pmol/L)	4 \pm 1	4 \pm 1
iAUC GLP-1 (pmol/L · 180 min)	36 \pm 30	1794 \pm 374*
GIP basale (pg/ml)	98 \pm 20	73 \pm 10
iAUC GIP (pg/ml · 180 min)	30129 \pm 2591	30516 \pm 3453
TG basale (mg/dl)	188 \pm 22	140 \pm 10**
iAUC TG (mg/dl · 180 min)	5262 \pm 1011	1562 \pm 553*
Col tot basale(mg/dl)	174 \pm 6	148 \pm 6*
iAUC col tot (mg/dl · 180 min)	-316 \pm 173	-510 \pm 189
HDLc basale (mg/dl)	37 \pm 2	30 \pm 2*
iAUC HDLc (mg/dl · 120 min)	-159 \pm 89	-192 \pm 90
LDLc basale (mg/dl)	119 \pm 30	100 \pm 28#

I dati sono espressi come Media \pm DS.

* $P \leq 0.001$ vs. pre-CB; ** $P < 0.01$ vs. pre-CB; # $P < 0.05$ vs. pre-CB.

Correlazioni

È stata evidenziata una correlazione significativa tra la riduzione dei TG a digiuno e il miglioramento della resistenza insulinica ($r = 0,477$, $p = 0,016$), mentre non è stata trovata alcuna correlazione tra le variazioni dei lipidi a digiuno e post-prandiali e le altre variabili analizzate.

Discussione e conclusione

I nostri dati dimostrano che le due procedure bariatriche, GV e BG, migliorano il profilo lipidico sia a digiuno che postprandiale e che tale effetto si verifica molto precocemente dopo l'intervento chirurgico. L'effetto benefico della chirurgia bariatrica sui lipidi plasmatici a digiuno è stato documentato in numerosi studi^(4,5). Saboya et al. hanno esaminato le variazioni a breve termine del profilo lipidico dopo BG dimostrando che i trigliceridi si riducevano significativamente un mese dopo l'intervento. Il col-HDL, invece, tendeva a diminuire nei giorni immediatamente successivi all'intervento per poi aumentare durante il follow-up⁽⁶⁾. In linea con queste osservazioni, noi abbiamo riscontrato una significativa riduzione del col-HDL due settimane dopo l'intervento chirurgico. Questo risultato non è del tutto inatteso in quanto il col-HDL tende a diminuire in tutte le condizioni altamente dinamiche, come l'immediato periodo postoperatorio che segue ad interventi di bariatrici. La diminuzione transitoria del col-HDL è stata osservata anche dopo interventi di tipo nutrizionale volti alla riduzione del peso ed è stata attribuita alla marcata riduzione dell'intake calorico e del contenuto di lipidi della dieta⁽⁷⁾. Successivamente, quando si raggiunge una condizione più stabile, il col-HDL tende ad aumentare nuovamente come peraltro riscontrato anche nei nostri pazienti tre mesi dopo l'intervento chirurgico (dati non mostrati).

Il principale risultato del nostro studio è stata la drammatica riduzione dei trigliceridi postprandiali. Già due settimane dopo l'intervento chirurgico, la risposta dei trigliceridi postprandiali era minima con una riduzione rispetto ai valori preoperatori di circa il 70%. Le due procedure, una restrittiva (GV) e l'altra restrittiva/malassorbitiva (BG), esplicano effetti analoghi sul metabolismo dei trigliceridi postprandiali. Questo risultato è in accordo con un recente studio che indica come il tipo di intervento chirurgico impatta principalmente sul metabolismo del colesterolo, piuttosto che su quello dei trigliceridi. Infatti, Benetti et al. hanno riportato una significativa riduzione dei livelli di colesterolo dopo procedure puramente malassorbitive (come la diversione biliopancreatica e il bypass biliointestinale), ma non dopo procedure puramente restrittive (bendaggio gastrico regolabile), mentre i trigliceridi diminuivano nella stessa misura con i due tipi di intervento⁽⁸⁾.

Studi su modelli animali hanno dimostrato che il GLP-1 o agonisti del recettore del GLP1 possono ridurre i trigliceridi postprandiali attraverso molteplici meccanismi: 1) riduzione della sintesi delle apolipoproteine B-48 e A-IV; 2) inibizione della lipasi gastrica e 3) riduzione del flusso linfatico intestinale⁽⁹⁾. Nei pazienti con DM2 la terapia incretinica si è dimostrata in grado di diminuire i trigliceridi postprandiali e le concentrazioni di apoB-48^(10,11). Nel complesso questi dati indicano che il GLP-1 gioca un ruolo importante nella regolazione del metabolismo lipidico. Nel nostro studio, la risposta del GLP-1 attivo al pasto misto è marcatamente aumentata 2 settimane dopo l'intervento chirurgico, a conferma che la chirurgia bariatrica è in grado di ripristinare il profilo di questa incretina grazie alle modifiche anatomiche che consentono il contatto di materiale alimentare indigerito con le cellule L dell'intestino distale. Sebbene non abbiamo trovato una correlazione significativa tra la risposta del GLP-1 e quella dei trigliceridi postprandiali dopo l'intervento chirurgico, non si può escludere che il precoce aumento del GLP-1 possa aver contribuito, almeno in parte, alla risposta piatta dei trigliceridi postprandiali. Poiché sia la GV che il BG causano un ridotto assorbimento di nutrienti, è probabile che la marcata riduzione dei TG postprandiali possa essere dovuta ad una riduzione dell'assorbimento di lipidi alimentari. Purtroppo, il numero limitato di pazienti studiati non consente di trarre una conclusione definitiva su questo aspetto. Tuttavia, indipendentemente dal meccanismo che ne è alla base, la riduzione dei trigliceridi postprandiali è clinicamente importante in quanto le alterazioni della lipemia postprandiale sono un fattore indipendente di rischio cardiovascolare⁽¹⁾. Nei nostri pazienti abbiamo, inoltre, osservato una riduzione significativa della grelina sia a digiuno che postprandiale. La grelina è un neuropeptide orezzante a cui è stato attribuito un effetto diabetogeno, per la sua azione inibente sulla secrezione insulinica⁽¹²⁾. La riduzione significativa della grelina dopo chirurgia bariatrica può contribuire a migliorare la secrezione insulinica e ridurre la glicemia a digiuno e, soprattutto, postprandiale.

Nel nostro studio, abbiamo trovato una correlazione significativa tra la diminuzione dei TG a digiuno e la riduzione della resistenza insulinica. È noto che i soggetti obesi con DM2 sono insulino-resistenti ed hanno un aumentato deposito di trigliceridi sia nel tessuto adiposo che nei tessuti non adiposi. L'accumulo di grasso innesca una complessa cascata di eventi che riduce ulteriormente la sensibilità all'insulina^(13,14). Su questa base, è probabile che il miglioramento della resistenza insulinica osservata precocemente dopo la chirurgia bariatrica possa aver causato la riduzione dei trigliceridi plasmatici; è possibile, tuttavia, che la caduta dei trigliceridi possa aver contribuito a migliorare la re-

sistenza all'insulina, come dimostrato da Mingrone et al. in pazienti sottoposti a diversione biliopancreatica⁽¹⁵⁾.

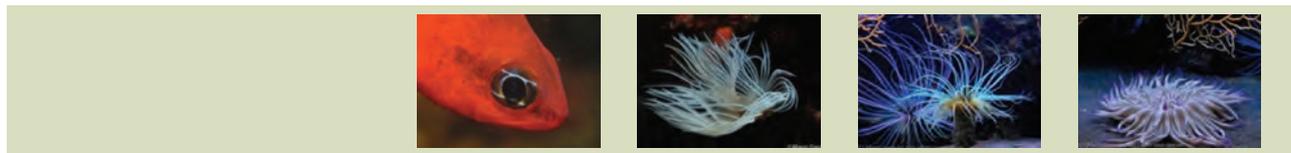
Come previsto dal protocollo, i nostri pazienti hanno ridotto drasticamente il loro apporto calorico subito dopo l'intervento chirurgico, e ciò potrebbe aver influenzato la risposta lipidica. Va considerato, tuttavia, che la riduzione dell'intake calorico avrebbe potuto influenzare la riduzione dei lipidi a digiuno, più che la risposta post-prandiale in quanto la composizione del pasto era identica prima e dopo l'interventi chirurgico.

In conclusione, la chirurgia bariatrica determina un miglioramento precoce del metabolismo lipidico sia a digiuno che post-prandiale. La riduzione dei trigliceridi a digiuno è associata ad un miglioramento della resistenza all'insulina mentre la riduzione della lipemia postprandiale è probabilmente correlata al ridotto assorbimento intestinale dei lipidi conseguente al modifiche del transito intestinale.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 24(4): 345-50, 2009.
2. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 212(1): 217-22, 2010.
3. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 24(10): 2943-52, 2008.
4. Madsbad S. The role of GLP-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2013.
5. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol* 24(4): 345-50, 2009.
6. Saboya C, Arasaki CH, Matos D, et al. Relationship between the preoperative body mass index and the resolution of metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass. *Metab Syndr Relat Disord* 10(4): 292-6, 2012.
7. Moustarah F, Gilbert A, Després JP, Tchernof A. Impact of gastrointestinal surgery on cardiometabolic risk. *Curr Atheroscler Rep* 14(6): 588-96, 2012.
8. Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, et al. Cholesterol Metabolism After Bariatric Surgery in Grade 3 Obesity: Differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care* 2012.
9. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, et al. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288(5): G943-9, 2005.
10. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 24(10): 2943-52, 2008.
11. Farr S, Adeli K. Incretin-based therapies for treatment of postprandial dyslipidemia in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol* 23(1): 56-61, 2012.
12. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery induced weight loss. *Obesity* 2013.
13. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 1801(3): 338-49, 2010.
14. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 22(6): 674-82, 2005.
15. Mingrone G, DeGaetano A, Greco AV, et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 40(5): 599-605, 1997.



Modifiche a breve e a medio termine degli ormoni gastrointestinali dopo bypass gastrico o gastrectomia verticale in pazienti con diabete mellito tipo 2 ed obesità severa



G. Nosso¹, R. Lupoli¹, M. Cotugno¹, E. Griffo¹, G. Saldalamacchia¹, P.P. Cutolo², L. Angrisani², B. Capaldo¹
gabrinosso@alice.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II Napoli; ² Dipartimento di Chirurgia, Ospedale S. Giovanni Bosco Napoli

Parole chiave: Diabete tipo 2, Chirurgia bariatrica, Obesità, Incretine, Ghrelina

Key words: Type 2 diabetes, Bariatric surgery, Obesity, Incretin, Ghrelin

Il Giornale di AMD, 2013; 16:310-314

Riassunto

Premesse. La chirurgia bariatrica migliora l'omeostasi glicemica in pazienti con diabete tipo 2 (DM2) ed obesità.

Scopo. Valutare il decremento ponderale, la remissione del DM2 e il profilo degli ormoni gastrointestinali in pazienti con DM2 ed obesità severa sottoposti a bypass gastrico (BPG) o gastrectomia verticale (GV).

Materiali e metodi. In 24 pazienti DM2 obesi [11 sottoposti a BPG (5 M; 49±8 anni; 42±6 kg/m², M±SD) e 13 a GV (6 M; 47±9 anni; 42±6 kg/m²)] abbiamo valutato la risposta di GLP-1, GIP e grelina al pasto misto prima, 2 settimane ed un anno dopo l'intervento.

Risultati. Il decremento ponderale era simile (EBWL ~20% e 60% rispettivamente a 2 settimane e 1 anno) con i due interventi e la remissione del DM2 (glicemia a digiuno <100 mg/dl e HbA1c <6% in assenza di terapia ipoglicemizzante) ad un anno si verificava nel ~65% dei pazienti con entrambe le procedure. La risposta del GLP-1 al pasto, piuttosto piatta prima dell'intervento in tutti i pazienti, raddoppiava dopo GV (p=0.007) mentre incrementava di circa 4 volte 2 settimane dopo BPG (p=0.005); ad un anno tale incremento persisteva solo dopo BPG (p=0.001). A due settimane dall'intervento, i livelli di GIP si riducevano solo dopo BPG (p=0.001) mentre, ad un anno, una soppressione di circa il 50% rispetto ai livelli pre-intervento era evidente sia in BPG che GV. I livelli di grelina sia a digiuno che post-pasto si riducevano marcatamente sia 2 settimane che 1 anno dopo GV rimanendo pressoché invariati dopo BPG.

Conclusioni. GV e BPG sono parimenti efficaci nell'indurre una stabile perdita di peso e nel migliorare l'omeostasi glicemica in pazienti con DM2 ed obesità, a fronte di un diverso profilo entero-ormonale. Dal momento che GV è un intervento tecnicamente più semplice e non determina malas-

sorbimento, esso potrebbe rappresentare la procedura di scelta per i pazienti diabetici obesi.

Summary

Background. Bariatric surgery improves glucose homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity.

Aim. To evaluate weight loss, remission of DM2 and gastrointestinal hormone profile in patients with DM2 and severe obesity who had undergone laparoscopic gastric bypass (BPG) or sleeve gastrectomy (GV).

Materials and methods. In 24 DM2 obese patients [11 subjected to BPG (5 M; 49±8 years; 42±6 kg/m², M±SD) and 13 of GV (6 M; 47±9 years; 42±6 kg/m²)] we evaluated incretin and ghrelin response to a mixed meal before, 2 weeks and 1 year after surgery.

Results. Weight loss was similar (EBWL ~20% and 60% at 2 weeks and 1 year, respectively) with the two interventions. At 1 year, DM2 remitted in ~65% of patients after either BPG and SG. after Meal response GLP-1, rather flat in all patients preoperatively, doubled 2-weeks after GV (p=0.007) and increased 4-fold after BPG (p=0.005); at 1 year, such improvement persisted only after BPG (p=0.001). GIP significantly reduced at 2 weeks after BPG (p=0.001) while at 1-year a ~50% suppression of GIP levels was evident with both procedures. Post-meal ghrelin significantly decreased 2 weeks after GV (p=0.004) with a further reduction after one year; in contrast no change was observed in ghrelin profile after BPG both at 2 weeks and at 1 year.

Conclusion. BPG and GV are able to induce similar weight loss and DM2 remission while the pattern of GI hormones is different between the two interventions. Since SG is a technically simpler operation and is not associated with

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

malabsorption, it may represent the operation of choice for obese DM2 patients.

Introduzione

Negli ultimi anni, la chirurgia bariatrica si è affermata come valido strumento per indurre una significativa e stabile perdita di peso con miglioramento o scomparsa delle co-morbidità associate all'obesità. Sia negli USA che in Europa lo sviluppo e la diffusione di tali interventi chirurgici ha raggiunto proporzioni notevoli⁽¹⁾. In una interessante metanalisi sull'efficacia delle procedure bariatriche sulla perdita di peso, Buchwald et al.⁽²⁾ hanno riportato una perdita di peso totale, ovvero senza distinzione tra le varie procedure, di 36,6 kg corrispondenti ad un *Excess Body Weight Loss* (EBWL) di 53,8% a 2 anni dall'intervento chirurgico. In particolare, la diversione bilio-pancreatica (DBP) si associava al più alto e duraturo calo ponderale (EBWL ~74%); l'effetto sul peso diminuiva nel bypass gastrico (BPG) aggirandosi intorno al 63%, fino a raggiungere ~ 50% nel bendaggio gastrico che, tuttavia, ha il vantaggio di essere totalmente reversibile. Parimenti all'effetto sul peso, anche le percentuali di miglioramento/risoluzione del DM2 variavano a seconda della tecnica chirurgica, passando dal 94% in pazienti sottoposti a DBP, allo 81,6% dopo BPG, al 81,4% con la GPV e al 55% con il bendaggio gastrico⁽²⁾. Più recentemente, l'applicazione di criteri più stringenti per la definizione di remissione del diabete dopo chirurgia ha dimostrato percentuali di successo decisamente più basse⁽³⁾. È da notare che nei vari studi esaminati, i pazienti che non andavano incontro a remissione avevano una durata di malattia più lunga, suggerendo un maggior grado di esaurimento funzionale della β -cellula, probabilmente non più reversibile. Negli ultimi anni numerosi autori⁽⁴⁻⁷⁾ hanno rilevato come la remissione del DM2 dopo interventi di chirurgia bariatrica, soprattutto malassorbitivi o misti, sia un evento estremamente precoce che si realizza ancor prima di un significativo calo ponderale.

È verosimile, dunque, che il precoce miglioramento dell'omeostasi glicemica dopo chirurgia bariatrica non sia del tutto spiegato dal calo ponderale ma sia la risultante, piuttosto, di altri meccanismi "intervento-specifici" ed indipendenti dal decremento ponderale. Uno dei meccanismi ipotizzati risiederebbe nell'accelerazione del transito dei nutrienti, conseguente al riarrangiamento dell'anatomia intestinale, che comporta il contatto dell'intestino distale con materiale alimentare parzialmente indigerito con conseguente ripristino di una più fisiologica risposta incretinica che nel DM2 e nell'obesità risulta essere fortemente ridotta⁽⁸⁻¹⁰⁾. Le conseguenze del riarrangiamento anatomico dopo interventi malassorbitivi o restrittivi-malassorbitivi (DBP e BPG) sono state ampiamente esplorate, mentre minori informazioni sono disponibili

riguardo alle tecniche restrittive di più recente ideazione come la *sleeve gastrectomy*. In aggiunta, pochi studi hanno confrontato gli effetti di differenti tecniche bariatriche sul pattern di secrezione degli ormoni gastrointestinali nel follow-up post-chirurgico in pazienti affetti da DM2 ed obesità.

Scopo

Il nostro studio ha lo scopo di valutare in pazienti con diabete tipo 2 (DM2) ed obesità di alto grado gli effetti di due interventi bariatrici, uno restrittivo, la *gastrectomia verticale* (GV), l'altro restrittivo/malassorbitivo, il *by-pass gastrico* (BPG) sul peso corporeo, sulla remissione del diabete e sul pattern di secrezione degli ormoni gastrointestinali sia a breve (2 settimane) che a più lungo termine (12 mesi).

Materiali e metodi

Soggetti. Lo studio è stato condotto su 24 pazienti obesi con diagnosi di DM2 secondo i criteri WHO, età compresa tra 30-65 anni ed IMC ≥ 35 kg/m². I criteri di esclusione erano costituiti da: storia clinica positiva per alcolismo, evidenza di cardiopatia ischemica (sia clinica che silente), patologie renali e patologie psichiatriche. Dei 24 soggetti arruolati, 11 sono stati sottoposti ad intervento di BPG e 13 ad intervento di GV.

Disegno dello studio. In tutti i soggetti prima, 2 settimane e 12 mesi dopo l'intervento chirurgico abbiamo effettuato le seguenti valutazioni:

- Compenso glicemico (glicemia a digiuno, profili glicemici giornalieri, emoglobina glicata);
- Profilo lipidico;
- Risposta ormonale ad un pasto misto liquido standard di 175 ml (Resource Energy 1.7, Novartis) (304 Kcal, L 36%, CHO 52%, P 12%) con misurazione dei livelli circolanti di incretine (GLP-1, GIP) e ghrelina.

I prelievi sono stati effettuati ai tempi -10, 10, 0', 30, 60, 90, 120, 150, 180 minuti.

La remissione del DM2 a 2 settimane è stata definita come glicemia a digiuno <100 mg/dl in assenza di terapia ipoglicemizzante mentre a 12 mesi la remissione del DM2 è stata considerata come A1C <6% e glicemia a digiuno <100 mg/dl in assenza di terapia ipoglicemizzante.

I pazienti sono stati sottoposti all'intervento chirurgico dalla stessa *equipe* chirurgica presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale ed Endoscopica, Ospedale "San Giovanni Bosco", ASL NA1.

Metodi di laboratorio. Le concentrazioni plasmatiche di glucosio, colesterolo, trigliceridi e HDL-colesterolo sono state determinate mediante metodo enzimatico. L'emoglobina glicosilata è stata misurata mediante HPLC. Il dosaggio degli ormoni gastrointestinali GLP-1,

GIP e ghrelina è stato effettuato mediante metodica Elisa.

Analisi dei dati. I risultati sono stati analizzati ed espressi come media \pm deviazione standard (DS). L'area totale sotto la curva degli ormoni è stata calcolata mediante la regola dei trapezi. Le variazioni dei diversi parametri esaminati sono state analizzate mediante ANOVA e analisi post-hoc. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il programma SPSS (statistical software package) versione 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Risultati

Nella tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti studiati. Il gruppo BPG (M/F: 5/6) presentava un'età media di 49 ± 8 anni (range: 36-62) ed un IMC pari a 42 ± 6 kg/m² (M \pm DS), mentre nei 13 soggetti del gruppo GV (M/F: 6/7) l'età media era di 47 ± 9 anni (range: 31-65) e l'IMC di 43 ± 8 kg/m² (M \pm DS). La durata del diabete era di circa 4 anni ed il compenso glicemico era insoddisfacente in entrambi i gruppi (HbA1c: $8.3 \pm 2\%$ in BPG e $7.4 \pm 1\%$ in GV) nonostante la terapia ipoglicemizzante (92 e 72% dei soggetti in terapia con ipoglicemizzanti orali in GV e BPG, rispettivamente; 2 pazienti in terapia combinata ipoglicemizzanti orali + insulina in BPG). La maggior parte dei pazienti (77% nel gruppo GV e 64% nel gruppo BPG) era affetta da ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico mentre la dislipidemia era presente in circa il 90% dei partecipanti.

Decremento ponderale e remissione del diabete.

Dopo 2 settimane dall'intervento chirurgico, si riscontrava un decremento ponderale medio rispetto al basale di 10 ± 3 Kg nei pazienti sottoposti a BPG e 17 ± 10 Kg in quelli sottoposti a GV, corrispondente ad una riduzione percentuale dell'eccesso ponderale (EBWL) del $20 \pm 8\%$ nel gruppo BPG e del $19 \pm 6\%$ nel gruppo GV (Tabella 1). Tutti i pazienti nel gruppo BPG ed il 69% di gruppo GV raggiungevano a 12 mesi un buon risultato definito, secondo la classificazione di Macelean, dal raggiungimento di un IMC ≤ 35 kg/m².

La remissione del diabete dopo 2 settimane dall'intervento si verificava in 7/11 pazienti (64%) sottoposti a BPG ed in 9/13 pazienti (77%) nel gruppo GV. Dopo 12 mesi, la remissione del diabete era evidente in $\sim 80\%$ dei pazienti in entrambi i gruppi. La glicemia a digiuno, dai valori pre-intervento di 125 ± 32 e 159 ± 68 mg/dl diminuiva dopo due settimane a valori di 89 ± 21 ($p=0.004$) e 116 ± 31 mg/dl ($p=0.033$) in GV e BPG, rispettivamente. Tale miglioramento si confermava a 12 mesi ($p=0.01$ per entrambi gli interventi) L'emoglobina glicata si riduceva significativamente dopo 12 mesi sia in BPG ($5.5 \pm 0.5\%$, $p=0.015$) che in GV ($5.6 \pm 0.5\%$, $p=0.005$).

Risposta entero-ormonale al pasto misto. La risposta del GLP-1 al pasto misto era sostanzialmente piatta in fase pre-operatoria in entrambi i gruppi (AUC_{GLP-1} 4.7 ± 3 in BPG e 3.4 ± 1 pmol/l*180' in GV). Dopo 2 settimane dall'intervento, essa aumentava di circa quattro volte dopo BPG e di due volte dopo GV. A 12 mesi la risposta del GLP-1 si manteneva sostanzialmente elevata rispetto al pre-intervento solo nel

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti prima e dopo chirurgia bariatrica espresse come M \pm DS. Nessuna significativa statistica è stata differenzia è stata osservata tra i parametri dei due gruppi al basale.

	BPG (n=11)			GV (n=13)		
	basale	2-settimane	1-anno	basale	2-settimane	1-anno
M/F	5/6	-	-	6/7	-	-
Età (anni)	49 \pm 8	-	-	47 \pm 9	-	-
IMC (kg/m ²)	42 \pm 6	38 \pm 5 ^a	29 \pm 2 ^b	43 \pm 8	37 \pm 7 ^a	31 \pm 5 ^b
Durata DM2 (anni)	5 \pm 5	-	-	4 \pm 4	-	-
EBWL (%)	-	20 \pm 8	65 \pm 15	-	19 \pm 6	58 \pm 18
Glicemia digiuno (mg/dl)	159 \pm 68	116 \pm 31 ^a	70 \pm 11 ^b	125 \pm 32	89 \pm 21 ^a	83 \pm 18 ^b
HbA1c (%)	8.3 \pm 2	-	5.6 \pm 0.5 ^b	7.4 \pm 1	-	5.6 \pm 0.5 ^b
Colesterolo Tot (mg/dl)	203 \pm 31	176 \pm 17 ^a	179 \pm 31 ^b	201 \pm 57	185 \pm 48	213 \pm 55
Trigliceridi (mg/dl)	203 \pm 83	157 \pm 64	130 \pm 89 ^b	195 \pm 88	162 \pm 51 ^a	101 \pm 29 ^b
HDL-colesterolo (mg/dl)	45 \pm 8	40 \pm 7	54 \pm 11 ^a	42 \pm 11	38 \pm 12	60 \pm 18 ^b
LDL-colesterolo (mg/dl)	125 \pm 35	104 \pm 12	99 \pm 36 ^a	135 \pm 45	118 \pm 51 ^a	139 \pm 42
Pazienti trattati con IO (%)	72	20	9	92	23	15
Pazienti trattati con I.O.+ins (%)	18	0	0	0	0	0

^a = $P < 0.05$ 2-settimane vs. baseline; ^b = $P < 0.05$ 1-anno vs. baseline

IMC= indice di massa corporea, T2DM= diabete mellito tipo 2, EBWL= percentuale di eccesso di peso perso, I.O.= ipoglicemizzanti orali.

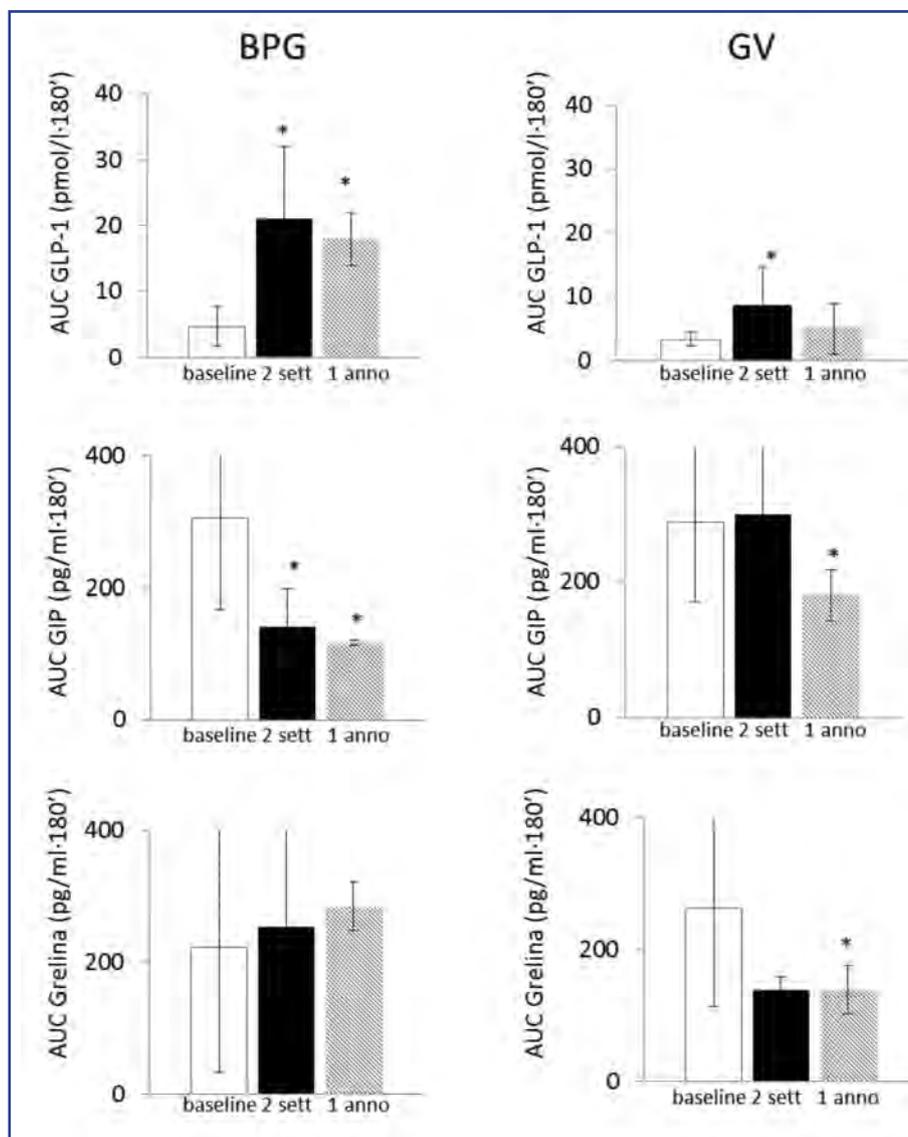


Figura 1. Risposta di GLP-1, GIP e grelina al pasto misto prima e dopo chirurgia bariatrica (BPG - bypass gastrico, GV - gastrectomia verticale).

* $P < 0.05$ vs baseline.

gruppo BPG ritornando ai livelli pre-intervento in GV (Figura 1).

Le AUC basali del GIP erano simili nei due gruppi prima dell'intervento. A due settimane, la risposta del GIP tendeva a ridursi significativamente nei pazienti sottoposti a BPG ($AUC_{GIP} 142 \pm 56$ pg/ml*180 min; $p=0.001$) mentre rimaneva sostanzialmente immutata nel gruppo GV ($AUC_{GIP} 301 \pm 129$ pg/ml*180 min, $p=0.652$). Dopo 12 mesi, la riduzione della secrezione del GIP era invece evidente con entrambi gli interventi ($p=0.003-0.001$ rispetto al basale) ma con una maggiore soppressione dopo BPG ($p=0.002$ tra i due gruppi). I livelli di grelina sia a digiuno che dopo pasto misto erano simili nei due gruppi nel preoperatorio. La risposta della grelina al pasto era marcatamente soppressa sia 2 settimane ($p=0.004$) che 12 mesi ($p=0.007$) dopo GV, mentre nessuna variazione significativa era osservata dopo BPG.

Conclusioni

I nostri dati indicano che in pazienti obesi con DM2 sia BPG che GV sono in grado di indurre una significativa e sostenuta perdita di peso associata ad un notevole miglioramento dell'omeostasi glicemica. Infatti circa l'80% dei pazienti andava incontro a remissione del DM2 dopo 12 mesi dall'intervento, un dato in linea con le casistiche nazionali ed internazionali⁽²⁾. Nei restanti pazienti si è ottenuto comunque un miglioramento del controllo glicemico con riduzione del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti. A fronte di un simile impatto clinico, le due procedure chirurgiche inducono differenti modifiche del profilo di secrezione degli ormoni gastrointestinali con un maggiore recupero della secrezione di GLP-1 e una maggiore soppressione di GIP dopo BPG ed una marcata soppressione della grelinemia dopo GV.

Le modifiche dell'asse entero-insulare dopo chirurgia bariatrica costituiscono senza dubbio un importante fattore contribuente alla remissione del diabete soprattutto in fase precoce^(11,12). In particolare, per quanto concerne il GLP-1, i risultati del presente studio sono in linea con quelli della letteratura che mostrano dopo intervento di BPG un aumento dell'ormone in risposta al pasto (OGTT o pasto misto) sia a breve che a più lungo termine⁽¹²⁻¹⁵⁾. Tale fenomeno non si verifica, invece, a seguito dell'espletamento di procedure puramente restrittive come il bendaggio gastrico⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Nel nostro studio abbiamo osservato che dopo GV, metodica essenzialmente restrittiva, il picco di secrezione postprandiale di GLP-1 viene precocemente recuperato rispetto al preoperatorio, ma tale recupero non persiste nel tempo, in quanto dopo 12 mesi la concentrazione di GLP-1 ritorna pressoché ai valori pre-intervento. Nonostante la GV non modifichi l'anatomia dell'intestino è probabile che immediatamente dopo l'intervento la restrizione del volume gastrico e la conseguente ipocloridria, stimolino la produzione antrale del peptide stimolante il rilascio di gastrina (GRP), noto stimolatore delle cellule L⁽¹⁹⁾. Nel più lungo termine, meccanismi di riadattamento potrebbero determinare il ritorno della secrezione del GLP-1 ai livelli pre-intervento e, nel contempo, contribuire a sopprimere maggiormente la secrezione delle K-cellule GIP-secernenti, altresì in linea con quanto osservato nella nostra casistica un anno dopo GV. Gli studi sulle modifiche della secrezione di GIP dopo GV sono poco numerosi, specie nei pazienti diabetici, mentre dopo BPG i dati sono contraddittori. Alcuni ricercatori hanno riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di GIP⁽¹⁴⁾, non confermato da altri⁽⁴⁾. È interessante comunque osservare come le modifiche dei livelli circolanti delle incretine non sembrano essere correlate né proporzionali alla perdita di peso corporeo. Ciò trova conferma negli studi di Laferrere et al. che dimostrano che il calo ponderale indotto da una dieta ipocalorica aumenta solo modestamente il livello delle incretine, e comunque, in misura molto inferiore rispetto all'intervento bariatrico⁽¹³⁾. Pertanto, piuttosto che al calo ponderale, le modifiche entero-ormonali sarebbero da ascrivere specificamente alle tecniche chirurgiche.

In conclusione, i nostri dati dimostrano che GV e BPG sono parimenti efficaci nell'indurre una stabile perdita di peso e nel migliorare l'omeostasi glicemica, a fronte di un diverso impatto sul profilo degli ormoni gastro-intestinali. Dal momento che GV è un intervento tecnicamente più semplice e non determina malassorbimento esso potrebbe rappresentare la procedura di scelta per i pazienti diabetici obesi. Studi di confronto a lungo termine tra le diverse procedure sono necessari per stabilire la procedura ottimale in relazione alla presenza di diabete.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 350: 1075-9, 2004.
2. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122: 248-256, 2009.
3. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes care* 32(11): 2133-5, 2009 Nov.
4. Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* 143(4): 897-912, 2009 Oct.
5. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 55: 2025-31, 2009.
6. Raghov R. Bariatric surgery-mediated weight loss and its metabolic consequences for type-2 diabetes. *World J Diabetes* 4(3): 47-50, 2013 Jun.
7. Camastra S, Manco M, Mari A et al. Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: Long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care* 30: 1002-4, 2007.
8. Neff KJ, O'Shea D, le Roux CW. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) dynamics following bariatric surgery: a Signpost to a new frontier. *Curr Diabetes Rev* 9(2): 93-101, 2013 Mar.
9. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 574-579, 2008.
10. Ionut V, Burch M, Youdim A et al. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 20, 2013 Mar. [Epub ahead of print]
11. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 243: 108-114, 2006.
12. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 244: 741-74, 2006.
13. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2479-2485, 2008.
14. Laferrère B, Heshka S, Wang K, et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1709-1716, 2007.
15. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L et al. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 257(5): 894-9, 2013.
16. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, et al. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity* 16: 298-305, 2008.
17. Valverde I, Puente J, Martin-Duce A, et al. Changes in glucagonlike peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg* 15: 387-97, 2005.
18. Korner J, Bessler M, Inabnet W, et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 3: 597-601, 2007.
19. Perez-Tilve D, Nogueiras R, Mallo F et al. Gut hormones ghrelin, PYY, and GLP-1 in the regulation of energy balance [corrected] and metabolism. *Endocrine* 29(1): 61, 2006.

Late-onset hypogonadism nel paziente con diabete mellito tipo 2



E. Cimino, S. Bonfadini, E. Spreafico, S. Frara, P. Gamba, F. Paleari
ciminoelena85@gmail.com

UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza; Università degli Studi di Milano-Bicocca

Parole chiave: Late-onset hypogonadism, Diabete mellito tipo 2, Testosteronemia, Stile di vita
Key words: Late onset hypogonadism, Type 2 diabetes, Testosteronemia, Lifestyle

Il Giornale di AMD, 2013; 16:315-320

Riassunto

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza di late-onset hypogonadism (LOH) in una popolazione di pazienti diabetici e l'eventuale modifica dei valori di testosterone dopo correzione dello stile di vita.

Materiali e metodi. Studio su 100 pazienti di età compresa fra i 40-70 anni affetti da diabete mellito tipo 2 da almeno un anno; tutti i pazienti sono stati prelevati per testosterone totale e sottoposti all'Aging Male Symptoms rating scale (AMS). 45 soggetti con valori di testosterone totale <12 nmol/L, dopo un prelievo di conferma con valutazione della testosterone libera, hanno effettuato una correzione dello stile di vita e una rivalutazione a 4 mesi.

Risultati. I valori medi basali di testosterone totale sono risultati 12.49 ± 4.62 nmol/L. Il 50% presentava testosterone <12 nmol/L, il 15% una carenza patologica (6.38 ± 1.84 nmol/L).

Dopo 4 mesi di trattamento non farmacologico si è assistito ad un aumento della testosterone (9.98 ± 1.38 nmol/L) con normalizzazione in 8 pazienti e passaggio da una condizione di deficit a una borderline in 3 soggetti. La prevalenza di LOH si è ridotta dal 30.95% al 23.81%.

Si è osservato dopo 4 mesi una riduzione statisticamente significativa del BMI ($p < 0.01$), della circonferenza vita ($p < 0.01$) ma non dell'HbA_{1c} ($p = 0.86$). Dall'analisi lineare emerge che il delta di testosterone correla con il delta del BMI ($p < 0.001$; $r = -0.63$) e della circonferenza vita ($p = 0.03$; $r = -0.33$).

Conclusioni. La correzione dello stile di vita nei diabetici ipogonadici, modifica almeno in parte la testosterone e la prevalenza di LOH già dopo 4 mesi.

Summary

Objective. To evaluate the prevalence of late-onset hypogonadism (LOH) in a population of diabetic patients and the possible modification of the values of serum testosterone after adjustment of lifestyle.

Materials and methods. Study of 100 patients aged 40-70 years with type 2 diabetes mellitus for at least a year; all patients were taken for total serum testosterone level and subjected all'Aging Male Symptoms rating scale (AMS). 45 subjects with total testosterone <12 nmol/L, after execution of a withdrawal confirmation with assessment of free testosterone levels, have carried out a correction of the lifestyle with reevaluation to 4 months.

Results. The mean baseline values of total testosterone were 12.49 ± 4.62 nmol/L. 50% had testosterone levels <12 nmol/L, 15% a pathological deficiency (6.38 ± 1.84 nmol/L).

We observed a reduction in the serum testosterone in patients with more advanced age ($p = 0.06$).

After 4 months of non-pharmacological treatment: an increase in the serum testosterone (9.98 ± 1.38 nmol/L) in 8 patients with normalization and transition from a state of deficit as a borderline in 3 subjects. The prevalence of LOH has shrunk from 30.95% to 23.81%.

It is observed after 4 months a statistically significant reduction of BMI ($p < 0.01$), waist circumference ($p < 0.01$) but not HbA_{1c} ($p = 0.86$). Linear analysis shows that the delta of testosterone correlates with the delta BMI ($p < 0.001$, $r = -0.63$) and waist circumference ($p = 0.03$, $r = -0.33$).

Conclusions. The correction of the lifestyle in diabetic hypogonadal, change at least in part, the serum testosterone level and the prevalence of LOH already after 4 months.

Introduzione

Il Late Onset Hypogonadism (LOH) è il risultato di complesse alterazioni dell'intero asse ipotalamo-ipo-fisi-gonade con connotazioni proprie sia dell'ipogonadismo centrale sia della forma periferica⁽¹⁾. L'interesse scientifico verso questa forma d'ipogonadismo ha subito una crescita esponenziale negli ultimi anni portando alla stesura di raccomandazioni e linee guida per la diagnosi e il trattamento del LOH e la realizzazione di studi epidemiologici, trial clinici e d'intervento^(2,3).

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Per la diagnosi di LOH è necessario il riscontro di bassi livelli circolanti di testosterone in presenza di sintomi clinici suggestivi per ipogonadismo⁽²⁾.

In base alla Consensus Conference delle principali Società Scientifiche di andrologia e medicina della sessualità⁽⁴⁾ sono considerati pienamente normali valori di testosterone totale >12nmol/L (346 ng/dl) e francamente patologici valori <8 nmol/L (230 ng/dL). In presenza di valori ormonali borderline, ossia compresi fra 8-12 nmol/L (230-346 ng/dL), è raccomandato il calcolo della quota di testosterone libero o free⁽⁴⁾, considerata patologica se < 225 pmol/L (65 pg/mL)⁽²⁾.

La sintomatologia legata alla carenza di testosterone, può essere valutata mediante alcuni questionari strutturati: l'Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM), l'Aging Male Symptoms (AMS), il questionario Massachusetts Male Aging Study (MMAS) e l'ANDROTEST^(5,6).

La presenza di ridotti livelli di testosterone in presenza di sintomatologia clinica correlata, oltre a definire la presenza di LOH, giustifica l'attuazione di un trattamento sostitutivo⁽⁴⁾.

Scopo del lavoro

Abbiamo voluto verificare nella nostra popolazione la prevalenza di LOH per confermare i dati della letteratura che correlano questa condizione a fattori quali età anagrafica e presenza di diabete mellito.

Obiettivo secondario dello studio è stato valutare, nel sottogruppo di pazienti con testosterone ridotto al basale, se l'aderenza per 4 mesi ad uno stile di vita corretto (dieta ipocalorica ed attività aerobica) potesse influenzare i livelli ormonali.

Infine, si è voluto verificare se la modifica dello stile di vita e l'eventuale nuova distribuzione dei livelli di testosterone circolante, potessero determinare una differente prevalenza di LOH nella nostra popolazione.

Metodologia e descrizione della casistica

Studio su 100 pazienti maschi di età compresa fra i 40-70 anni affetti da diabete mellito tipo 2.

In tutti i pazienti è stato eseguito un prelievo di sangue nelle prime ore del mattino (ore 8-11) per la valutazione della testosterone totale in accordo con il ritmo circadiano tipico della secrezione androgenica⁽²⁾. Inoltre sono stati tutti sottoposti all'Aging Male Symptoms rating scale (AMS).

I criteri di inclusione erano: presenza di diabete mellito di tipo 2 da almeno un anno, sesso maschile, età anagrafica compresa tra 40-70, qualsiasi terapia ipoglicemizzante tranne insulina, HbA1c < 9%.

Sono stati esclusi dall'arruolamento i pazienti: con diabete mellito di tipo 1; in trattamento farmacologico con insulina, farmaci chemioterapici o interferenti i livelli di SHBG (antiepilettici, steroidi anabolizzanti, oppioidi, glucocorticoidi, GH); con distiroidismi noti (iper/ipotiroidismi) o con patologie sistemiche quali l'insufficienza epatica o renale, lo scompenso cardiocircolatorio severo, la sindrome delle apnee ostruttive notturne gravi e non trattate; con storia anamnestica pregressa o attuale di neoplasia prostatica e/o con IPB severa e sintomatica o in terapia specifica; con ipogonadismo noto o in trattamento.

In tutti i pazienti con valori di testosterone <12 nmol/L è stata richiesta la valutazione della quota di testosterone libero, calcolato sulla base dei livelli di testosterone totale, albumina e SHBG, in accordo con l'equazione di Vermeulen⁽⁷⁾ e disponibile al sito internet "<http://www.issam.ch/freetesto.htm>".

In accordo con le vigenti Consensus⁽²⁾, sono stati considerati patologici valori di testosterone libero < 225 pmol/L (65 pg/ml).

Abbiamo considerato come ipogonadici borderline i pazienti sintomatici con valori di testosterone 8-12 nmol/L.

Abbiamo definito affetti da LOH i pazienti con valori di testosterone confermati a due controlli a distanza < 8 nmol/L e/o con livelli di testosterone free < 225 pmol/L in presenza di sintomatologia clinica associata (punteggio AMS \geq 27).

In tutti i pazienti ipogonadici è stato eseguito un approfondimento con la valutazione della funzionalità ipofisaria e il dosaggio delle gonadotropine.

I pazienti con valori di testosterone <12 nmol/L sono stati educati ad una modifica del loro stile di vita, promuovendo una regolare attività fisica aerobica (cadenza tre volte alla settimana per almeno 30 minuti consecutivi) e proponendo, dove necessario, una dieta ipocalorica volta al calo ponderale.

È stata programmata una visita di controllo a distanza di 4 mesi con nuovo prelievo ematico della testosterone e rivalutazione del compenso glicometabolico, dei parametri antropometrici e pressori.

Durante i 4 mesi, l'abituale terapia farmacologica antiipertensiva, ipocolesterolemica e antidiabetica è stata mantenuta invariata.

La popolazione individuata è costituita da 100 pazienti maschi con età anagrafica media di 58.8 ± 7.4 anni, una durata del diabete di 7.3 ± 5.9 anni, prevalentemente in sovrappeso o obesa con un BMI medio di 30.35 ± 5.55 kg/m²

Le caratteristiche principali della nostra popolazione al basale sono indicate in tabella 1.

I valori medi di testosterone totale sono risultati di 12.49 ± 4.62 nmol/L.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale (n°=100).

Parametri	Media	DS	Caratteristiche	Media	DS
Età (aa)	58.87	7.46	Colesterolo tot (mg/dL)	179.47	31.85
Durata diabete (aa)	7.27	5.93	Colesterolo LDL (mg/dL)	109.27	29.02
BMI (kg/m ²)	30.35	5.55	Colesterolo HDL (mg/dL)	43.38	11.07
Circ. vita (cm)	102.12	14.96	Trigliceridi (mg/dL)	136.41	56.58
HbA _{1c} (mmol/mol)	51	10	PAD (mmHg)	81.55	8.55
Glicemia (mg/dL)	146.41	37.88	Microalbuminuria (µg/l)	10.57	23.36
Insulina (µU/l)	17.12	17.84	Testosterone (nmol/L)	12.49	4.62
HOMA-IR	6.42	7.21	Testosterone (ng/dL)	360	133
PAS (mmHg)	133.55	14.79			

Le analisi statistiche sono state condotte usando il programma SAS system per Windows versione 9.1. Un'analisi descrittiva (media, deviazione standard, frequenze e percentuali) è stata condotta per tutte le variabili cliniche e demografiche. Per la comparazione fra gruppi sono stati utilizzati test Chi-Square, di Fisher o Anova.

È stato considerato come statisticamente significativo un valore di p-value <0.05.

Risultati

Il 50% dei pazienti presenta valori di testosterone <12 nmol/L, di cui il 70% con valori ormonali borderline (8-12 nmol/L), il 15% dei pazienti una carenza patologica di testosterone, con valori ormonali medi di 6.38 ± 1.84 nmol/L.

Valutando la distribuzione del testosterone al basale in funzione dell'età anagrafica possiamo notare che i valori ormonali medi si riducono con l'avanzare della stessa mediante una relazione lineare inversa ai

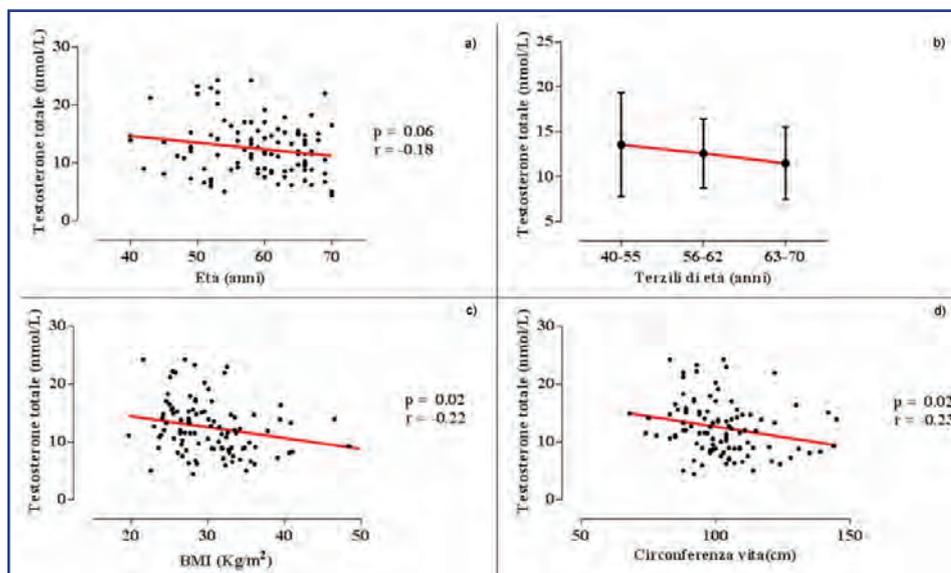
limiti della significatività statistica ($p = 0.06$, $r = -0.18$) (Figura 1a). Valutando l'età suddivisa in terzili (1°=40-53 anni, 2°=54-62 anni, 3°=63-70 anni) si osservano livelli medi di testosterone più alti nei pazienti del 1° terzile con una progressiva riduzione nei due terzili successivi (valori ormonali medi di 13.56 nmol/L, 12.61 nmol/L e 11.49 nmol/L rispettivamente) (Figura 1b).

I livelli di testosterone al basale correlano in modo statisticamente significativo e lineare sia con il BMI ($p = 0.02$, $r = -0.22$) sia con la circonferenza vita ($p = 0.02$, $r = -0.23$) (Figure 1c e 1d).

Sebbene nell'analisi per categorie di BMI venga meno la significatività statistica, appare interessante notare che più del 60% dei pazienti con valori di testosterone < 12 nmol/L sono obesi, percentuale che si riduce al 36% nei soggetti normogonadici.

Il 67% dei pazienti ipogonadici presenta un valore di circonferenza vita > 102 cm, percentuale che si riduce al 48% e al 36% nelle due categorie di testosterone più alta.

Figura 1. Correlazione lineare fra testosterone totale ed età (a); distribuzione del testosterone totale nei terzili di età (b); correlazione lineare fra testosterone totale e BMI (c); correlazione lineare fra testosterone totale e circonferenza vita (d).



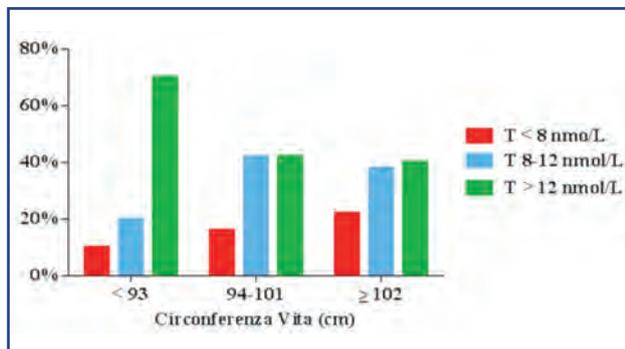


Figura 2. Livelli di testosterone totale nelle classi di circonferenza vita.

I pazienti con circonferenza vita < 94 cm sono risultati per il 70% normogonadici e solo per il 10% con valori < 8 nmol/L ($p = 0.07$) (Figura 2).

Tutti i pazienti hanno completato il questionario AMS consegnato alla visita basale: l'80% dei soggetti ha ottenuto un punteggio complessivo ≥ 27 , positivo per quadro clinico compatibile con ipogonadismo.

La maggior parte dei pazienti presenta sintomi di grado lieve (61%), il restante di entità moderata o severa (rispettivamente 30% e 9%). Analizzando la distribuzione per sfere di sintomatologia, possiamo notare come l'area maggiormente interessata, indipendentemente dai livelli di testosterone, sia quella sessuale (44%), seguita da quella somatica (39%) e psicologica (35%).

Nella nostra casistica di pazienti diabetici la prevalenza di LOH è risultata essere del 17% (Figura 3a).

Dopo approfondimento diagnostico per la valutazione della funzionalità ipofisaria, la maggior parte dei pazienti presentava una forma d'ipogonadismo ipogonadotropo; in solo 2 casi si è osservato un assetto ormonale compatibile con una forma primitiva o gonadica.

A tutti i pazienti con valori di testosterone ridotto (< 12 nmol/L) è stata posta indicazione a dieta ed incremento dell'attività fisica di tipo strutturato, volti all'ottenimento di un calo ponderale. Dei 45 pazienti at-

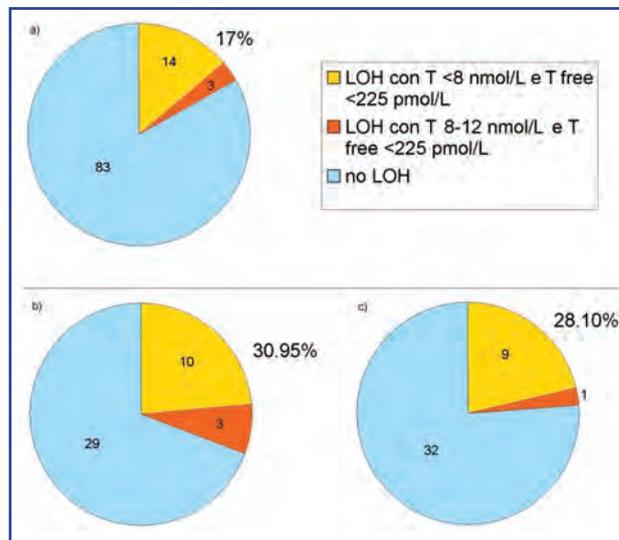


Figura 3. Prevalenza di LOH nella popolazione di studio ($n = 100$) (a); prevalenza di LOH nel sottogruppo di pazienti ($n = 42$) sottoposti a correzione dello stile di vita al basale (b) e al follow-up (c).

tesi (10 con testosterone < 8 nmol/L e 35 con valori fra 8-12 nmol/L), 42 hanno eseguito la valutazione di controllo programmata a 4 mesi.

I parametri valutati al follow-up di questi 42 pazienti studiati sono indicati in tabella 2.

In particolare abbiamo registrato una riduzione significativa rispetto al basale del BMI ($p < 0.01$), della circonferenza vita ($p < 0.01$) e della pressione arteriosa sistolica ($p = 0.01$), mentre non si è osservata un differenza significativa per l'HbA_{1c} ($p = 0.86$), la glicemia basale ($p = 0.07$) e la pressione arteriosa diastolica ($p = 0.21$).

Dall'analisi lineare emerge che il delta di testosterone correla significativamente con il delta del BMI ($p < 0.001$, $r = -0.63$) e della circonferenza vita ($p = 0.03$, $r = -0.33$).

Mediante analisi di regressione multivariata, la significatività con il delta della circonferenza vita viene meno ($p = 0.08$), permane invece la correlazione con il delta del BMI ($p < 0.01$).

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti al basale e al follow-up ($n = 42$).

Parametri	Media t 0	Media t 4	ΔM^*	DS	p-value
BMI (kg/m ²)	31.14	30.54	0.6	1.08	<0.01
Circonferenza (cm)	104.74	103.57	1.17	1.80	<0.01
PAS (mmHg)	135.71	125.24	10.48	25.75	0.01
PAD (mmHg)	82.26	80.00	2.26	8.51	0.21
HbA _{1c} (%)	6.94	6.93	0.01	0.43	0.86
Glicemia (mg/dL)	145.52	134.64	10.88	38.33	0.07
Testosterone (nmol/L)	9.09	9.98	-0.89	1.38	<0.01

* ΔM = differenza fra le medie al tempo 0 e a 4 mesi.

Infine abbiamo osservato una significatività fra il valore di BMI al basale e il delta di testosterone ($p=0.03$), ad indicare che i pazienti più obesi hanno avuto un maggior rialzo dei valori ormonali dopo la modifica dello stile di vita. Analoga significatività si è osservata fra i valori di circonferenza vita al basale e il delta di testosterone ($p=0.03$).

Alla visita del 4° mese, 8 pazienti borderline al basale hanno mostrato una normalizzazione dei livelli ormonali con raggiungimento di valori > 12 nmol/L. Inoltre, 3 pazienti con diagnosi di LOH alla valutazione basale, hanno avuto un miglioramento dei valori di testosterone con passaggio alla categoria di testosterone intermedia, non rientrando più nei criteri diagnostici di LOH.

Va segnalato inoltre che 10 pazienti nell'area borderline hanno mostrato un peggioramento dei livelli di testosterone rispetto al basale con riduzione fino a valori < 8 nmol/L in due casi.

Nel sottogruppo di approfondimento quindi la prevalenza di LOH al basale è risultata del 30.95% (13/42 pazienti con ipogonadismo sintomatico), riducendosi al 23.81% dopo correzione dello stile di vita (10/42 con ipogonadismo sintomatico) (Figure 3b-c; 4).

Conclusioni

Questo studio ha confermato il dato di letteratura di una tendenza alla riduzione dei livelli di testosterone circolante con l'avanzare dell'età. La prevalenza di LOH nella nostra popolazione diabetica è risultata pari al 17%, lievemente inferiore a quanto segnalato in letteratura. Questa discrepanza può essere attribuita all'età relativamente più giovane della popolazione da noi studiata (età media 58.87 ± 7.46 anni).

Nei pazienti sottoposti a correzione strutturata dello stile di vita, dopo solo 4 mesi abbiamo osservato una riduzione della pressione arteriosa sistolica e dei parametri antropometrici. Questo miglioramento può essere spiegato sia dal maggior stimolo motivazionale a seguire uno stile di vita più corretto sia dallo stretto follow-up, che, come dimostrato da numerosi studi educazionali nel diabetico, sembrerebbe migliorare la compliance del paziente e complessivamente il suo stato di salute. Il controllo ravvicinato a soli 4 mesi, potrebbe anche spiegare l'assenza di cambiamenti nell'emoglobina glicata, che peraltro si è mantenuta su valori medi ottimali ($< 7\%$ o 53 mmol/mol).

Nel nostro studio la correzione dello stile di vita ha portato in 4 mesi ad un miglioramento della testosteroneemia nella maggior parte dei pazienti, con normalizzazione della testosteroneemia in ben 8 pazienti e passaggio da una condizione basale di deficit grave a quella borderline in 3 soggetti.

Le correlazioni inverse fra il delta del testosterone e le variazioni del BMI e della circonferenza vita, con-

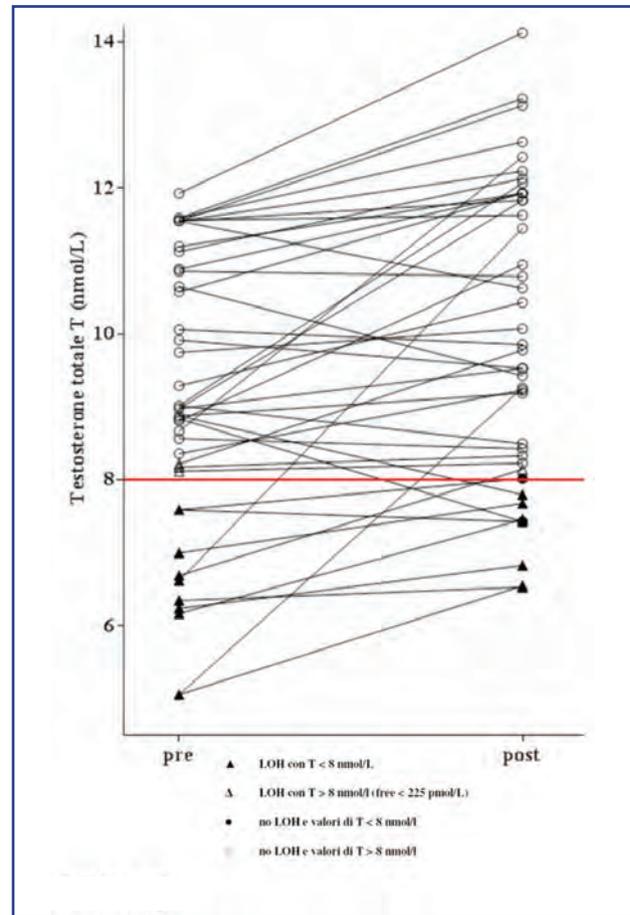


Figura 4. Testosteronemia e LOH al basale e al follow-up.

fermano come il miglioramento dei parametri antropometrici sia in grado di determinare un rialzo dei livelli di testosterone.

La correlazione significativa fra i valori di BMI al basale e il delta di testosterone parrebbe giustificare una maggiore attenzione all'intervento educativo proprio nei pazienti con più alto BMI, di per sé a maggior rischio d'ipogonadismo.

La prevalenza di LOH nel sottogruppo di pazienti sottoposti a trattamento non farmacologico si è ridotta dal 30.95% al 23.81%: al follow-up, infatti, 3 pazienti non hanno più soddisfatto i criteri diagnostici di LOH, confermando pertanto il positivo impatto anche clinico della modifica sullo stile di vita.

In una popolazione sempre più longeva, l'ipogonadismo dell'età adulta risulta essere una problematica di grande rilevanza ed impatto in quanto importante fattore di rischio cardiovascolare.

I risultati osservati nel nostro studio, e i dati di letteratura, ci suggeriscono che la correzione dello stile di vita dovrebbe essere il primo trattamento nei soggetti diabetici con ridotti livelli di testosterone, soprattutto se obesi ed in età avanzata. L'intervento non farmacologico si è dimostrato infatti non dispendioso, privo di

effetti collaterali e di per sé in grado di modificare almeno in parte la testosteronemia e la prevalenza di LOH già dopo soli 4 mesi. Solo in caso di persistenza dello stato di LOH, si potrà prendere in considerazione il trattamento ormonale sostitutivo.

La ridotta numerosità del nostro campione non sempre ha permesso il raggiungimento della significatività statistica: appare pertanto importante ampliare la casistica di studio per confermare i risultati osservati ed individuare nuove correlazioni.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4): 1810-8, 2010.
2. Buvat J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone Deficiency in Men: Systematic Review and Standard Operating Procedures for Diagnosis and Treatment. *J Sex Med* 10: 245-284, 2013.
3. Frederick C.W. Wu, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med* 363: 123-135, 2010.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95(6): 2536-59, 2010.
5. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, et al. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 53(4): 424-9, 2006.
6. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49(9): 1239-42, 2000.
7. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3666-3672, 1999.

TOSCA.IT, il trial italiano di confronto tra ipoglicemizzanti orali per una cura evidence-based del diabete mellito tipo 2



M. Masulli, a nome del Gruppo di Studio TOSCA.IT¹
tosca@sidualia.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - Università "Federico II" di Napoli

Parole chiave: Pioglitazone, Sulfoniluree, Mortalità cardiovascolare, RCT, Diabete mellito tipo 2
Key words: Pioglitazone, Sulphonylureas, Cardiovascular mortality, RCT, Type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2013; 16:321-326

Riassunto

Scopo. La metformina è il farmaco di prima scelta per la cura del diabete tipo 2. Nei pazienti in compenso insoddisfacente in monoterapia con metformina, l'aggiunta di pioglitazone o di una sulfonilurea sono egualmente efficaci, ma questi farmaci differiscono in meccanismo d'azione, effetti collaterali ed impatto sul rischio cardiovascolare. Manca un confronto diretto tra queste due terapie sulla mortalità e morbilità cardiovascolare. Lo studio TOSCA.IT è il primo trial che valuta gli effetti dell'aggiunta di pioglitazone o di una sulfonilurea sulla mortalità cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 inadeguatamente compensati con metformina. Vengono qui presentati il disegno di studio e un aggiornamento sullo stato dei lavori.

Metodi. Trial multicentrico, randomizzato, aperto, a gruppi paralleli della durata di 4 anni. Soggetti con diabete tipo 2, età 50-75 anni, IMC 20-45 kg/m², in fallimento con la monoterapia con metformina, saranno randomizzati all'aggiunta di: pioglitazone o di una sulfonilurea. L'endpoint primario è un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto ed ictus non fatali, rivascolarizzazione coronarica in emergenza. Il principale endpoint secondario è un outcome ischemico composito di morte improvvisa, infarto ed ictus fatali e non fatali, rivascolarizzazione su coronarie, arti inferiori o carotidi, amputazioni maggiori. Verranno valutati effetti collaterali, qualità della vita e costi.

Conclusioni. Lo studio TOSCA.IT è il primo trial di confronto di associazioni di farmaci ipoglicemizzanti in relazione ad endpoints cardiovascolari; i risultati contribuiranno ad allargare le conoscenze per operare una scelta dei farmaci per la cura del diabete basata sull'evidenza. Clinicaltrials.gov ID NCT00700856

Summary

Aims. Metformin is the first-line therapy in type 2 diabetes. In patients inadequately controlled with metformin, the addition of a sulphonylurea or pioglitazone are both plausible

options to improve glycaemic control. However, these drugs differ in their mechanism of action, side effects, and impact on cardiovascular risk factors. A formal comparison of these two therapies in terms of cardiovascular morbidity and mortality is lacking. The TOSCA.IT study is the first study exploring the effects of adding pioglitazone or a sulphonylurea on cardiovascular events in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. The study design and the timing report of the trial will be presented.

Methods. Multicentre, randomised, open label, parallel group trial of 48 month duration. Type 2 diabetic subjects, 50-75 years, BMI 20-45 kg/m², on failure to metformin monotherapy will be randomized to add-on a sulphonylurea or pioglitazone. The primary efficacy outcome is a composite endpoint of all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and unplanned coronary revascularization. Principal secondary outcome is a composite ischemic endpoint of sudden death, fatal and non-fatal myocardial infarction and stroke, endovascular or surgical intervention on coronary, leg or carotid arteries, and major amputations. Side effects, quality of life and economic costs will be evaluated.

Conclusions. TOSCA.IT is the only on-going study investigating the head-to-head comparison of adding a sulphonylurea or pioglitazone to existing metformin treatment on hard cardiovascular outcomes. The results will considerably enlarge current knowledge and contribute to an evidence-based choice of drugs for the treatment of type 2 diabetes. Clinicaltrials.gov ID NCT00700856.

Introduzione e scopi

La metformina è raccomandata come farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2⁽¹⁻⁵⁾. Notevole incertezza esiste invece nella scelta del secondo farmaco da aggiungere nei soggetti che non si compensano con la metformina in monoterapia. Nei pazienti inadeguatamente controllati

¹ Per la composizione del Gruppo di Studio cfr. l'elenco in calce all'articolo, pag. 325.
Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

con la monoterapia con metformina, sia l'aggiunta di una sulfonilurea (SU) che l'aggiunta di pioglitazone sono opzioni terapeutiche ugualmente efficaci nel migliorare il compenso glicemico⁽⁶⁾. Questi farmaci però differiscono notevolmente nel meccanismo d'azione, effetti collaterali, e impatto sui fattori di rischio cardiovascolare (CV).

Le SUs (glibenclamide, glimepiride, gliclazide) sono disponibili sul mercato da numerosi anni e sono la classe di farmaci ipoglicemizzanti più economica. Queste molecole agiscono stimolando la secrezione insulinica attraverso il legame ai canali del potassio ATP-sensibili nelle beta cellule pancreatiche. Le SU riducono rapidamente la glicemia, ma sono associate ad incremento ponderale, aumentato rischio di ipoglicemie ed aumentato rischio di fallimento secondario della terapia orale⁽⁷⁾. Gli effetti delle SU sul rischio CV è controverso. Le SU sembrerebbero aumentare il rischio CV^(8,9) interferendo con il meccanismo del preconditionamento ischemico: studi sperimentali hanno infatti mostrato che le SU, soprattutto quelle di vecchia generazione, legando i canali del potassio ATP dipendenti del miocardio, oltre che quelli pancreatici, possono bloccare il meccanismo del preconditionamento. Le SU di più nuova generazione (gliclazide e glimepiride) sono al contrario più specifiche per i recettori pancreatici, sebbene non sia totalmente chiaro se questa perdita di interferenza cardiaca si traduca effettivamente in benefici clinicamente evidenti^(10,11).

Per quanto riguarda i tiazolidinedioni, questi sono agenti insulinosensibilizzanti, che riducono la glicemia senza causare ipoglicemie, fornendo un compenso glicemico sostenuto nel tempo, in misura maggiore rispetto ad altri farmaci, ma sono associati ad incremento ponderale⁽⁷⁾. Il pioglitazone inoltre migliora il profilo lipidico, la pressione arteriosa, l'albuminuria, ed ha effetti benefici su marcatori procoagulanti e di infiammazione. Inoltre lo studio PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) ha mostrato che l'aggiunta di pioglitazone alla terapia ipo-

glicemizzante corrente in soggetti con diabete tipo 2 e concomitante malattia cardiovascolare conclamata si associa ad una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto e ictus non fatali⁽¹²⁾. Inoltre, studi recenti come lo studio CHICAGO e lo studio PERISCOPE hanno mostrato che il pioglitazone, rispetto alla glimepiride, reduce la progressione dell'ispessimento medio-intimale^(13,14). Il pioglitazone sembra associato però ad un significativo aumento degli episodi di edema e di scompenso cardiaco.

Lo scopo dello studio TOSCA.IT è quello di valutare, in pazienti con diabete tipo 2 non sufficientemente compensati con la metformina in monoterapia, gli effetti di due diverse associazioni di ipoglicemizzanti orali, metformina + pioglitazone o metformina + SU, sulla mortalità totale e CV e sulla incidenza di eventi CV fatali e non fatali. Saranno anche valutati gli effetti sul compenso glicemico, effetti collaterali ed costi. Lo studio è iniziato nel 2008, vengono qui presentati il disegno di studio ed un aggiornamento sulla conduzione dello studio.

Metodi

Lo studio TOSCA.IT è un trial di ricerca indipendente, finanziato da AIFA nell'ambito del bando per la ricerca indipendente anno 2006 (protocollo FARM6 T9CET) e da Diabete Ricerca, l'ente no profit della Società Italiana di Diabetologia. È promosso dalla Società Italiana di Diabetologia ed è condotto in collaborazione con Associazione Medici Diabetologi (AMD) ed Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Lo studio è stato registrato su Clinical Trials.gov con ID: NCT00700856.

Il disegno dello studio è descritto in dettaglio altrove⁽¹⁵⁾. In breve, si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, aperto, a gruppi paralleli. Per assicurare una potenza statistica dell'80% ed una significatività del 5% (test a una coda), dovranno essere reclutati 3371 pazienti.

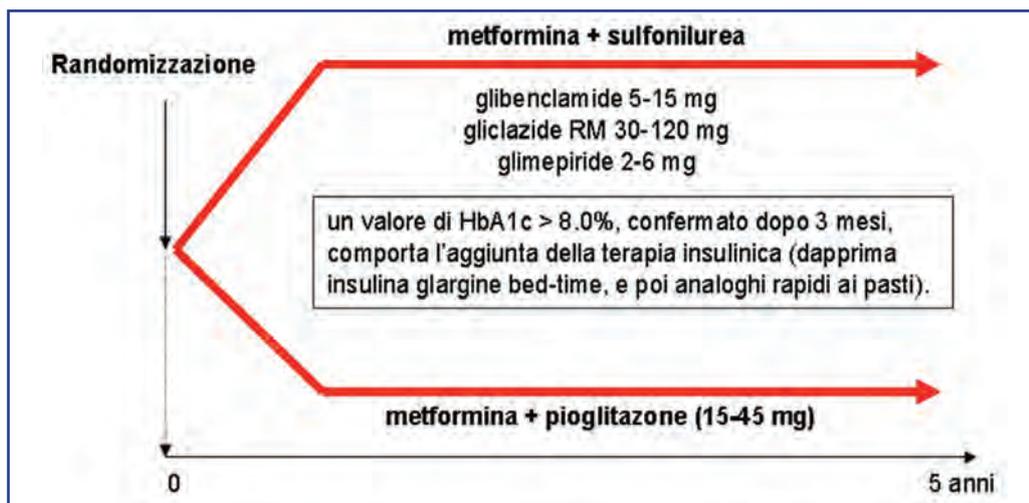


Figura 1.

Tabella 1. Criteri di eleggibilità.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> - Uomini e donne, età 50-75 anni - Diabete tipo 2 da almeno 2 anni - IMC 20-45 kg/m² - Trattamento stabile con metformina in monoterapia da almeno 2 mesi ad un dosaggio di almeno 2 gr/die - HbA1c \geq 7.0% e \geq 9.0% 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabete tipo 1 - Trattamento con TDZs nei precedenti 6 mesi - Controindicazioni/intolleranza alla metformina, alle SUs oppure ai TZDs - Storia documentata di eventi coronarici o cerebrovascolari nei precedenti 3 mesi - Creatininemia > 1.5 mg/dl - Storia di scompenso cardiaco classe NYHA I o maggiore - Uso cronico di glucocorticoidi - Ulcera ischemica o gangrene agli arti inferiori - Cirrosi epatica o severa disfunzione epatica (ALT > 2.5 volte il limite superiore della norma) - Gravidanza o allattamento - Cancro, tossicodipendenza, o qualunque altro problema di salute che possa ridurre la adesione al protocollo di studio o l'aspettativa di vita

IMC: indice di massa corporea; HbA1c: glycated haemoglobin; SUs: sulfoniluree; TZDs: tiazolidinedioni; NYHA: New York Heart Association; ALT: Alanine aminotransferase.

I criteri di inclusione ed esclusione sono riportati nella tabella 1. Soggetti con diabete tipo 2, età 50-75 anni, IMC 20-45 kg/m², in monoterapia con metformina da almeno 2 mesi al dosaggio di almeno 2 gr/die e con HbA1c tra 7 e 9%, vengono assegnati in modo random a trattamento con metformina+sulfonilurea (glibenclamide, glimepiride o gliclazide, a scelta dell'investigatore secondo la pratica clinica locale), oppure metformina + pioglitazone (Figura 1). La randomizzazione è telefonica ed è centralizzata presso l'Unità di Epidemiologia (Consorzio Mario Negri Sud). I pazienti saranno seguiti per almeno 4 anni, e comunque fino a quando il numero prefissato di eventi si sarà verificato (analisi event-driven). Sono previste visite di follow-up a 1, 3 e 6 mesi dalla randomizzazione e poi ogni 6 mesi. Il protocollo prevede che la dose di metformina rimanga costante durante tutto lo studio. Il farmaco aggiunto viene iniziato al dosaggio minimo e poi progressivamente incrementato fino al dosaggio massimo ove necessario. Un valore confermato a distanza di 3 mesi di HbA1c >8% comporta l'aggiunta di una somministrazione serale di insulina glargine. Al basale ed annualmente, vengono effettuati, tra l'altro, un ECG standard a riposo e il dosaggio di HbA1c, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, proteina C reattiva, creatinina e microalbuminuria. È inoltre previsto il dosaggio dell'HbA1c anche ad ogni visita semestrale. Le determinazioni di laboratorio sono centralizzate presso il Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio dell'ospedale di Desio (MB), mentre la lettura degli ECG è centralizzata presso il Centro Studi ANMCO.

L'outcome primario è un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto del miocardio ed ictus

non fatali, rivascolarizzazione coronarica non programmata. Il principale outcome secondario è un endpoint ischemico comprendente la morte improvvisa, l'infarto e l'ictus (fatali e non fatali), interventi chirurgici o endovascolari su coronarie, carotidi o vasi periferici, le amputazioni maggiori di arto inferiore. Come outcomes secondari saranno inoltre valutati: lo scompenso cardiaco, lo sviluppo/progressione della nefropatia diabetica, il compenso glicemico, tempo di fallimento degli ipoglicemizzanti orali, effetto sui maggiori fattori di rischio CV (lipidi, pressione arteriosa, microalbuminuria, markers di infiammazione subclinica); effetti collaterali (incremento ponderale, edemi periferici, ipoglicemie); costi diretti ed indiretti. L'endpoint primario più lo scompenso cardiaco saranno valutati in cieco da una specifica commissione di aggiudicazione degli eventi, esterna allo studio. La condotta dello studio (i.e. timing, aderenza al protocollo etc.) di ogni centro partecipante viene monitorizzata con visite regolari di monitor professionisti. Il monitoraggio è centralizzato al Centro Studi ANMCO. Lo Steering Committee si incontra regolarmente per rivedere le fasi di avanzamento dello studio. Una commissione indipendente, il Data and Safety Monitoring Board (DSMB) è responsabile del monitoraggio della sicurezza dello studio.

Risultati

Al momento partecipano oltre 100 centri diabetologici in tutta Italia, talvolta organizzati in una rete locale di centri (Figura 2). Il reclutamento è iniziato nel 2008 nei centri pilota di Napoli e Palermo, mentre nella maggior parte degli altri centri, è iniziato tra il 2009 e il

2012. La fine del reclutamento è prevista per dicembre 2013. Al maggio 2013, sono stati screenati circa 4500 soggetti e ne sono stati randomizzati 2825 (84% del campione richiesto). La metà di questi soggetti è arrivata già al secondo anno di follow-up, e per circa il 10% dei soggetti ci sono dati a 4 anni (Tabella 3).

Le caratteristiche generali della popolazione finora arruolata sono descritte nella tabella 2. Il 57% dei partecipanti sono uomini, l'età media è 63±7 anni, la du-

rata del diabete è di circa 9±6 anni. L'IMC medio è 30.3±4.3 kg/m². In media l'emoglobina glicata è 7.7±0.5, il colesterolo LDL è 103±31mg/dl, la pressione arteriosa è 134±15/80±9 mmHg. Poco più del 10% dei soggetti finora reclutati riferisce un pregresso evento CV. Il 69% è in trattamento antipertensivo, il 56% è in terapia con statine e il 43% è in terapia antiaggregante. Circa il 20% presenta microalbuminuria.

La completezza dei dati raccolti è molto elevata, raggiungendo il 90% per la totalità delle informazioni richieste (Tabella 4). La perdita dei pazienti al follow-up è contenuta (5%).

Tabella 2. Caratteristiche generali della popolazione (n = 2825).

Età (anni)	63±7
Maschi (%)	57
IMC (kg/m ²)	30.3±4.3
Durata del diabete (anni)	8.6±5.8
PA sistolica (mm Hg)	134±15
PA diastolica (mm Hg)	80±9
Colesterolo LDL (mg/dl)	103±31.4
Trigliceridi (mg/dl)	155±85
HbA1c %	7.7±0.5
Con microalbuminuria (%)	19.6
Con pregressi eventi CV (%)	11
In terapia con statine (%)	56
In terapia antiaggregante (%)	43
In terapia antipertensiva (%)	69

Conclusioni

Lo studio TOSCA.IT è il primo trial che confronta l'effetto di associazioni di farmaci ipoglicemizzanti in relazione ad endpoints CV; i risultati contribuiranno in maniera sostanziale ad allargare le conoscenze per operare una scelta dei farmaci per la cura del diabete

Tabella 3. Proporzioni di pazienti giunti ai differenti anni di follow-up.

Anno di follow-up completati	%
1°	82
2°	57
3°	28
4°	10

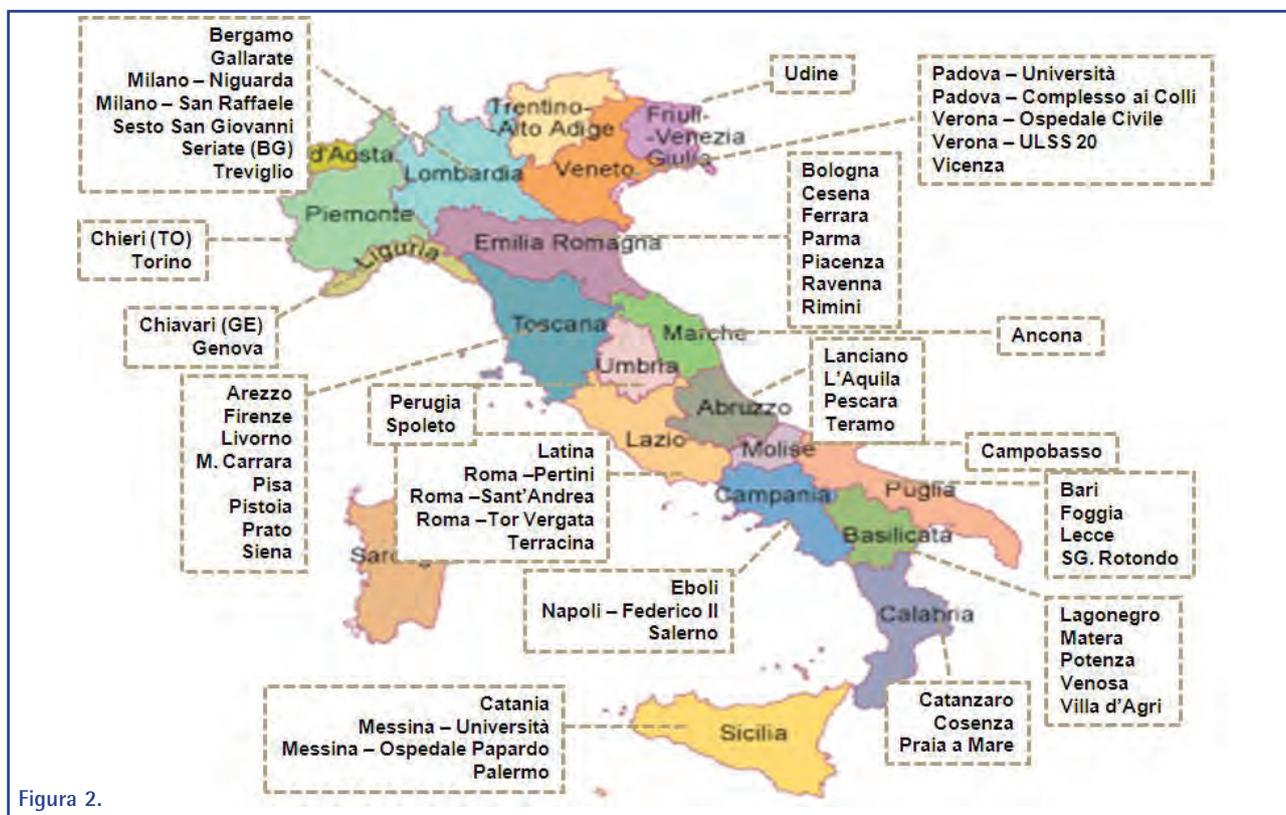


Figura 2.

Tabella 4. Completezza dei dati raccolti.

	Basale	A 1 anno	A 2 anni
Completezza ECG (%)	98,1	96,3	92,2
Completezza dati antropometrici (%)	99,4	96,1	96,2
Completezza dati clinici (%)	99,7	96,7	96,7
Completezza dati di laboratorio (%)	98,2	95,2	95,1

basata sull'evidenza. Attualmente questo è l'unico trial in corso che si propone il confronto testa a testa tra i due regimi di trattamento più largamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento del diabete tipo 2. I risultati potranno dare informazioni di grande rilievo, la cui esigenza è fortemente sentita dalla comunità scientifica^(16,17).

Il reclutamento dei pazienti è quasi al 90% del campione totale, la completezza dei dati e la percentuale dei pazienti che hanno interrotto lo studio sono in linea con gli elevati standard qualitativi richiesti ai maggiori trials internazionali.

Conflitto di interessi: nessuno.

Gruppi di Studio TOSCA.IT

Centri partecipanti

Ancona - INRCA - IRCCS: M. Boemi, F. D'Angelo, R. Giansanti.
Arezzo - Ospedale San Donato: L. Ricci.
Atri (TE) - Ospedale di Atri: V. Montani, E. Cannarsa.
Bari - Policlinico Consorziale: F. Giorgino, L. Tarantino, C. Ippolito.
Bergamo - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII: R. Trevisan, C. Scaranna.
Bologna - Policlinico S. Orsola Malpigli: G. Forlani, L. Montesi, N. Mazzella.
Campobasso - Presidio Ospedaliero A.S.RE. Molise: A. Aiello, A. Barrea.
Catania - Ospedale Garibaldi-Nesima: S. Squatrito, T. Sinagra, S. Longhitano, V. Tropea.
Catanzaro - "Università Magna Graecia": A. Gnasso, C. Carrallo, C. Scicchitano.
Cesena - Ospedale M. Bufalini: C. Santini, G. Calbucci, C. Caselli.
Chiavari (GE) - ASL Chiavarese: L. Corsi, S. Corsi.
Chieri (TO) - Ospedale San Lorenzo: C.B. Giorda, F. Romeo, C. Bonetto.
Cosenza - Azienda Sanitaria Provinciale (Distretti di Castrovillari, Diamante e Scalea): V. Asprino.
Eboli (SA) - Distretto 64: B. Tizio, G. Clemente.
Ferrara - Arcispedale "S. Anna": F. Tomasi, N. Dozio.
Firenze - Ospedale Careggi - Pontenuovo: E. Mannucci, C. Lamanna.
Foggia - OORR di Foggia: M. Cignarelli, O. La Macchia, S. Fariello.
Gallarate - Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate: I. Franzetti, R. Radin.
Genova - DISEM - Università di Genova: R. Cordera, C. Maz-zucchelli.
Gaeta - Ospedale di Gaeta: F. Tuccinardi, F. De Meo.
Lanciano (CH) - Presidio Ospedaliero di Lanciano: E. D'Ugo, A. Zugaro, L. Santarelli, A. Bosco.
L'Aquila - Ospedale San Salvatore: R. Iannarelli, F. Sciarretta.
Latina - Ospedale S. Maria Goretti di Latina: R. Buzzetti, C. Venditti, S. Carbone, C. Foffi.

Lecce - Poliambulatorio Cittadella della Salute: R. Serra, F. Petrachi.
Livorno - ASL 6 Livorno: G. Di Cianni, L. Russo.
Massa Carrara - Ospedale di Massa: M. A. Dolci, L. Bruselli, M. Mori, F. Baccetti, G. Gregori.
Matera - Ospedale di Matera: A. Venezia
Messina - Policlinico G. Martino: D. Cucinotta, M.C. Ruffo, A. Di Benedetto
Messina - Ospedali Riuniti Papardo - Piemonte" di Messina: F. Ragonese, P. Pata, G. Lettina.
Milano - Istituto Scientifico San Raffaele: P.M. Piatti, L. Monti, M. Stuccillo, E. Setola.
Milano - Ospedale Maggiore Ca' Grande in cooperazione con Ospedale di Treviglio: E.Orsi
Milano - Ospedale Niguarda Ca' Granda": M. Bonomo, L.Menicatti.
Napoli - Università "Federico II" A.A. Rivellese, A.A. Turco, O. Ciano, M. Vitale.
Napoli - ASL NA1 in cooperazione con Università Federico II di Napoli G.Corigliano.
Napoli - ASL NA2 - in cooperazione con Università Federico II di Napoli: G. Capobianco, E. Petraroli, C. Scurini, C. Pentangelo, O. Carbonara, P. Auletta.
Napoli - ASL NA3 - in cooperazione con Università Federico II di Napoli: - G. Caiazzo, B. Angiulli, G. De Simone, M. Cutolo, V. Mastrilli, P. Nunziata, G. Romano, S. Sorrentino
Napoli - Presidio Ospedaliero S. Rocco di Sessa Aurunca - in cooperazione con Università Federico II di Napoli: G. Rota
Padova - Policlinico di Padova: A. Avogaro, M. Vedovato.
Padova - Complesso Socio-Sanitario ai Colli: A. Lapolla, G. Sartore, S. Burlina, N. C. Chilelli.
Palermo - Università degli Studi di Palermo: A. Galluzzo†, C. Giordano, V. Torregrossa.
Parma - AOU di Parma E. Dall'Aglio, G. Moncastroppa.
Perugia - Università di Perugia: G. Perriello, A. Timi.
Pescara - Ospedale Civile di Pescara: A. Consoli, F. Ginestra, R. Di Biagio.
Piacenza - Ospedale Guglielmo da Saliceto: D. Zavaroni, S. Livraga.
Pisa - Ospedale di Cisanello: S. Del Prato, R. Miccoli, C. Bianchi, M. Garofolo.
Pistoia - Spedali Riuniti di Pistoia: R. Anichini, A. Tedeschi.
Potenza - Rete ASP - Potenza - Villa d'Agri - Lagonegro: G. Citro, M. Natale, A. Zampino, R. Sinesi, C. Lombardi Giocoli, E. Caruso.
Praia a Mare (CS) - Presidio ospedaliero di Praia a Mare: L. Tramontano, A. Imbroinise, C. Di Perna.
Prato - Ospedale di Prato: M. Calabrese, A. Zogheri.
Ravenna - Ospedale Santa Maria Delle Croci: P. Di Bartolo, A. Luberto.
Rimini - Ospedale Infermi di Rimini: G. Ballardini, A. C. Babini, R. Ripani.
Roma - Azienda Ospedaliera S. Andrea: G. Pugliese, L. Salvi.
Roma - Ospedale Fatebenefratelli in cooperazione con Azienda Ospedaliera S. Andrea di Roma: S. Frontoni, A. Ventricini.
Roma - Policlinico di Tor Vergata: D. Lauro, A. Galli, M. E. Rinaldi.
Roma - Ospedale Pertini: S. Leotta, L. Fontana.

Roma - Campus Biomedico in cooperazione con Ospedale S. Maria Goretti: P. Pozzilli

Roma - Policlinico Umberto I in cooperazione con Ospedale Pertini di Roma: S. Morano, S. Filetti.

San Giovanni Rotondo - Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza: S. De Cosmo, S. Bacci, A. P. Palena.

Salerno - ASL di Salerno in cooperazione con Università di Napoli "Federico II" U. Amelia, P. Calatola, G. Capuano, S. Masi.

Sesto San Giovanni - IRCCS Multimedica: S. Genovese.

Siena - Policlinico "Le Scotte": F. Dotta, E. Ceccarelli.

Spoleto - Ospedale San Matteo degli infermi: C. Lalli, M. Scarpioni, G. Di Vizia.

Terracina (LT) - Polo Sud ASL di Latina: E. Forte, S. Potenziani, L. Tamburo.

Torino - Ospedale Molinette di Torino: P. Cavallo Perin, C. Zucco.

Treviglio - Ospedale di Treviglio. A. Bossi, F. Coletti.

Udine - Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia" - Unità di Endocrinologia: F. Grimaldi, L. Tonutti, S. Pagnutti, G. Venturini.

Udine - Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia" - Unità di Diabetologia: A. Cavarape, M.L. Casagrande.

Verona - Ospedale Civile di Verona: E. Bonora, M. Cigolini, I. Pichiri, C. Brangani, E. Tomasetto

Verona - Ospedale Civile "G. Fracastoro" di San Bonifacio: C. Capra, M. Cigolini

Comitato Esecutivo: G. Riccardi, Università di Napoli Federico II; E. Bonora, Università di Verona; S. Del Prato, Università di Pisa; C. B. Giorda, Ospedale Maggiore di Chieri (TO); A. P. Maggioni, centro studi ANMCO, Firenze, P. Mocarrelli, ospedale di Desio, Monza-Brianza; A. Nicolucci, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH), A. A. Rivellese, Università di Napoli Federico II; S. Squatrito, ospedale Garibaldi-Nesima, Catania; O. Vaccaro, Università di Napoli Federico II.

Centro di Coordinamento: O. Vaccaro, M. Masulli, N. Garofalo, Università di Napoli Federico II.

Laboratorio centralizzato. P. Mocarrelli, P. Brambilla, S. Signorini, F. Cappellini, L. Bani, Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio, Ospedale di Desio, Monza-Brianza.

Centro Gestione Dati. A. Nicolucci, D. D'Alonzo, B. Di Nardo, S. Ferrari, M. Franciosi, R. Pecce, M. Valentini. Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, (CH).

Centro di Monitoraggio. M. Ceseri, F. Bianchini, E. Baldini, A. Atzori. Centro studi ANMCO, Firenze.

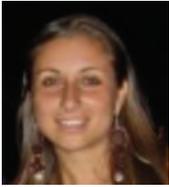
BIBLIOGRAFIA

1. IDF Clinical Guidelines Task Force Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels (2005).
2. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15: 540-559, 2009.
3. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32: S1-S201, 2008.
4. NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence (2009).
5. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Prepared by The Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, The University of Sydney In collaboration with The Diabetes Unit, Men-

zies Centre for Health Policy, The University of Sydney. For the Diabetes Australia Guideline Development Consortium. Available from http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/di19-diabetes-blood-glucose-control.pdf.

6. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L. Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 302-14, 2011.
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427-2443, 2006.
8. Cleveland Jr JC, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 96: 29-32, 1997.
9. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 20: 439-446, 1999.
10. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in Overall Mortality Risk in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Glipizide, Glyburide, or Glimepiride Monotherapy vs. Metformin: A Retrospective Analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012. Apr 6 doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01604.x.
11. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4993-5002, 2010.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. on behalf of the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
13. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 296: 2572-2581, 2006.
14. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al, for the PERISCOPE Investigators. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA* 299(13): 1561-1573, 2008.
15. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese AA, Riccardi G. TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(12): e82, 2012.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55(6): 1577-96, 2012.
17. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese AA, Riccardi G; TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Dec; 35(12): e82. doi: 10.2337/dc12-0954.

Relazione tra abitudini alimentari e caratteristiche antropometriche e profilo glicometabolico in pazienti con diabete tipo 2



A.A. Turco, M. Vitale a nome del Gruppo di Studio TOSCA.IT¹
annaamelia@virgilio.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - Università "Federico II", Napoli

Parole chiave: Abitudini alimentari, Diabete mellito tipo 2, BMI

Key words: Food habits, Type 2 diabetes, BMI

Il Giornale di AMD, 2013; 16:327-332

Riassunto

Premessa. Nel diabete tipo 2 la terapia nutrizionale è di fondamentale importanza per un controllo glicometabolico ottimale, tuttavia non è chiara la relazione tra abitudini alimentari e profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione generale e in particolare, nella popolazione diabetica.

Scopo. Valutare la relazione tra abitudini alimentari, caratteristiche antropometriche e profilo glicometabolico in una popolazione di pazienti con diabete mellito tipo 2.

Metodi. Nell'ambito dello studio TOSCA.IT sono stati arruolati pazienti con diabete tipo 2 che hanno compilato un questionario alimentare semiquantitativo di frequenza (EPIC). Sono stati valutati ad oggi i questionari alimentari di 1265 pazienti, con diabete diagnosticato da almeno 2 anni e HbA1c compresa tra 7 e 9%. La relazione tra caratteristiche antropometriche ed ematochimiche vs nutrienti ed alimenti è stata valutata tramite la correlazione di Pearson.

Risultati. Il BMI è in relazione con il consumo di grassi, sia totali che saturi, con il consumo di carne rossa e salumi, uova, frattaglie, nonché zucchero, miele e oli vegetali. Tali correlazioni si confermano anche per la circonferenza vita, sebbene vi sia, per queste, anche, una correlazione negativa con la quantità di fibre e una correlazione positiva con amido e alcool. Il profilo lipidico correla positivamente con Trigliceridi, consumo di grassi saturi e carboidrati solubili. La pressione sistolica è positivamente correlata al consumo di carne rossa e salumi e negativamente al consumo di legumi, pesce e fibre.

Conclusione. I nostri dati mostrano che i lipidi della dieta, più dei carboidrati, influenzano i valori di BMI e Circonferenza vita. Non si osserva invece alcuna correlazione tra le caratteristiche della dieta e i valori di HDL e LDL colesterolo dei partecipanti allo studio.

Summary

Background. In type 2 diabetes, nutrition therapy is very important for an optimal metabolic control, however it is

not clear the relationship between eating habits and cardiovascular risk profile in the general population and, in particular, in the diabetic population.

Aim. To evaluate the relationship between dietary habits, anthropometric characteristics and profile glycometabolic in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods. Within the study TOSCA.IT were enrolled patients with type 2 diabetes who completed a semiquantitative food frequency questionnaire (EPIC). Have been evaluated to date food questionnaires of 1265 patients with diabetes diagnosed at least 2 years and HbA1c between 7 and 9%. The relationship between anthropometric characteristics and blood chemistry vs nutrients and foods was assessed by Pearson correlation.

Results. BMI is related to fat consumption, both total and saturated with the consumption of red meat and cold cuts, eggs, organ meats, as well as sugar, honey and vegetable oils. These correlations are confirmed also for waist circumference, although there is, for these, a negative correlation with the amount of fiber and a positive correlation with starch and alcohol, too. Lipid profile correlates positively with triglycerides, consumption of saturated fats and soluble carbohydrates. Systolic pressure is positively correlated with the consumption of red meat and sausages and negatively with the consumption of legumes, fish, and fiber.

Conclusion. Our data show that dietary lipids, affect the values of BMI and waist circumference. However, no correlation is observed between the characteristics of the diet and the values of HDL and LDL cholesterol of the study participants.

Introduzione

È noto che il diabete mellito tipo 2, per la sua prevalenza e le sue complicanze, è uno dei principali problemi di salute pubblica⁽¹⁾. Da un punto di vista pato-

¹ Per la composizione del Gruppo di Studio cfr. l'elenco in calce all'articolo precedente, pag. 325.

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

genetico si tratta di una malattia multifattoriale determinata da fattori genetici e fattori ambientali⁽²⁾.

Si stima che circa l'80% delle persone con diabete di tipo 2 sia in sovrappeso. Interventi per migliorare lo stile di vita, che includono un'attività fisica moderata della durata di almeno 20-30 minuti al giorno e una perdita di peso del 5%, riducono di circa il 60% l'incidenza di diabete mellito tipo 2 e rappresentano, pertanto, uno strumento preventivo particolarmente efficace per rallentare l'epidemia di diabete⁽³⁾. L'intervento nutrizionale non solo contribuisce al raggiungimento degli obiettivi glicemici e alla prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari, ma è in grado di controllare anche altre alterazioni metaboliche spesso associate al diabete quali la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa, fattori di rischio cardiovascolare. Per tale motivo, le società scientifiche diabetologiche nazionali ed internazionali hanno fornito raccomandazioni precise per la terapia nutrizionale del diabete⁽⁴⁾.

La terapia medica nutrizionale (MNT) viene considerata una componente fondamentale della gestione del diabete e dell'educazione all'autogestione. Le principali raccomandazioni prevedono: assunzione equilibrata dei nutrienti, incremento dell'assunzione degli alimenti ricchi in fibre e riduzione di quelli ricchi di acidi grassi saturi e di colesterolo, ma soprattutto per i pazienti con diabete di tipo 2, che solitamente sono in sovrappeso o obesi, uno stile di vita adeguato che comprenda una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica.

L'adesione da parte dei diabetici a tali raccomandazioni è, però, abbastanza scarsa⁽⁵⁾. Infatti vari studi hanno mostrato che la scarsa aderenza alle raccomandazioni dietetiche è molto comune nei pazienti diabetici, soprattutto in quelli con diabete di tipo 2⁽⁶⁻¹⁰⁾. In particolare, l'adesione è insoddisfacente per il consumo di acidi grassi saturi (57% dei pazienti) e certamente inadeguato per l'apporto di fibre (6% dei pazienti), due dei punti di forza delle raccomandazioni.

Un aspetto molto importante da evidenziare è che, queste cattive abitudini alimentari aumentano il rischio di malattie cardiovascolari e di altre malattie croniche. La malattia coronarica (CHD) è, infatti, una delle maggiori cause di morte dei pazienti con diabete di tipo 2; tuttavia non è chiara la relazione tra abitudini alimentari e profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione generale e in particolare, nella popolazione diabetica.

Scopo

Pertanto, lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare le abitudini alimentari di una popolazione di pazienti con diabete tipo 2 e valutare la relazione esistente tra abitudini alimentari, caratteristiche antropometriche, e profilo di rischio cardiovascolare.

Materiali e metodi

La popolazione esaminata è costituita da una coorte di pazienti con diabete mellito tipo 2 partecipanti allo studio TOSCA.IT, uno studio di intervento multicentrico, prospettico, randomizzato, che valuta gli effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari dell'aggiunta di Pioglitazone o di una Sulfonilurea alla Metformina in pazienti con diabete mellito tipo 2 non adeguatamente compensati in monoterapia.

I partecipanti allo studio TOSCA.IT sono stati selezionati rispettando i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti per lo svolgimento dello studio⁽¹¹⁾.

I criteri di inclusione erano i seguenti:

- Pazienti con diabete mellito tipo 2 diagnosticato da almeno 2 anni
- Età compresa tra i 50 e 75 anni
- Indice di Massa Corporea (BMI) ≥ 20 kg/m² ed < 45 kg/m²
- Emoglobina glicosilata (HbA1c) $\geq 7.0\%$ ed $\leq 9\%$
- Trattamento da almeno 3 mesi con Metformina in monoterapia

I criteri di esclusione erano i seguenti:

- Diabete mellito tipo 1
- Intolleranza/controindicazioni a Metformina, Sulfoniluree o Tiazolidinedioni
- Uso cronico di glucocorticoidi per via sistemica
- Storia documentata di eventi coronarici o cerebrovascolari nei precedenti 3 mesi
- Creatininemia > 1.3 mg/dl
- Ulcere ischemiche o gangrena
- Storia di scompenso cardiaco congestizio classe NYHA (New York Heart Association) I, o superiore
- Cirrosi epatica o severa epatopatia (ALT 2.5 volte maggiore rispetto al limite superiore del range di normalità del laboratorio)
- Gravidanza o allattamento
- Cancro, tossicodipendenza o qualunque altro problema che possa interferire con l'aspettativa di vita o l'adesione al protocollo di studio
- Non volontà a partecipare allo studio

All'inizio dello studio tutti i partecipanti venivano sottoposti a:

- Misurazione standardizzata dei principali parametri antropometrici
- Valutazioni delle abitudini alimentari
- Misurazione dei principali parametri ematochimici

Le misure antropometriche utilizzate e rilevate, all'inizio dello studio, sono state:

- Peso corporeo
- Altezza
- Circonferenza vita
- Circonferenza fianchi

La **valutazione delle abitudini alimentari** è stata effettuata tramite la compilazione da parte dei partecipanti del questionario EPIC⁽¹²⁾ (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition), un questionario alimentare semi-quantitativo di frequenza che prevede domande sul consumo, sulla frequenza e sulla quantità degli alimenti assunti negli ultimi 12 mesi.

La scelta del questionario EPIC è nata dall'esigenza di avere a disposizione uno strumento:

- Validato (calibrazione ottenuta con il 24-h recall e l'N urinario)
- Facilmente riproducibile in gruppi di popolazioni diverse
- Semplice da compilare
- Preparato ad hoc per le abitudini alimentari della popolazione italiana
- Utilizzato già in diversi studi epidemiologici che prevedevano la valutazione delle abitudini alimentari e dello stile di vita
- Possibilità di essere autosomministrato.

Il questionario EPIC comprende 248 domande, con più possibilità di risposta, concernenti 188 diversi alimenti, suddivise in 15 sezioni, di seguito elencate:

- Primi piatti asciutti e relativi condimenti
- Minestre e zuppe e relativi condimenti
- Carne
- Pesce
- Verdura cruda e relativi condimenti
- Patate e verdura cotta e relativi condimenti
- Uova
- Panini imbottiti
- Affettati e antipasti
- Formaggi
- Frutta
- Pane, vino
- Caffè, latte e dolci
- Aromi e spezie
- Modalità di cottura

Ogni soggetto è invitato ad indicare la frequenza di consumo di ciascuno alimento espressa nei due modi seguenti:

- Frequenza assoluta (volte al giorno / settimana / mese / anno - mai);
- Frequenza relativa (mai o quasi, qualche volta, circa metà delle volte, il più delle volte, tutte le volte).

Inoltre, per gli alimenti, la cui quantità e frequenza di consumo influenza in maniera determinante il risultato della composizione della dieta, quali pastasciutta, riso, piatto di minestra, fettine/ bistecche o scaloppine, stufato/ spezzatino o bollito, pollo o tacchino, pesce fresco o surgelato, pomodori, insalata, carote crude, patate, carote cotte, spinaci/ bietole o erbe cotte, panino imbottito, affettato, formaggio sta-

gionato, formaggio a pasta molle, il soggetto è invitato ad indicare anche la quantità consumata, servendosi dell'aiuto delle immagini rappresentanti le diverse porzioni dello stesso alimento.

Il questionario EPIC è predisposto per la lettura ottica, un sistema che consente l'acquisizione automatica dei dati e l'elaborazione di un file numerico che è facilmente convertibile in informazioni sull'assunzione dei nutrienti e consumo di alimenti e gruppi di alimenti. Per ottenere queste informazioni è però necessario utilizzare un ulteriore software, computerizzato, elaborato ad hoc per il questionario EPIC, contenente la "Banca dati di composizione degli alimenti" dell'Istituto Europeo di Oncologia⁽¹³⁾ e le "Tabelle di composizione degli alimenti" dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN)⁽¹⁴⁾.

I **Principali Parametri Ematochimici**, valutati mediante prelievo del sangue, al mattino, dopo 12 ore di digiuno, sono stati: colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, Proteina C Reattiva (PCR) ed emoglobina glicata (HbA1c). Il colesterolo LDL è calcolato con la "Formula di Friedewald" ovvero: Colesterolo totale - [Colesterolo HDL + (Trigliceridi / 5)]. Tutte le analisi biochimiche sono centralizzate presso il laboratorio dell'ospedale di Desio (Milano).

È stata inoltre misurata la pressione arteriosa secondo un protocollo standard.

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard ($M \pm DS$). La relazione tra caratteristiche antropometriche ed ematochimiche vs nutrienti ed alimenti è stata valutata tramite il coefficiente di Pearson. Un p-value $<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Tutte le valutazioni statistiche sono state eseguite con il software SPSS 15.0 per Windows.

Risultati

Sono stati valutati ad oggi i questionari alimentari di 1265 pazienti con diabete tipo 2, di cui 740 uomini e 525 donne.

Le caratteristiche antropometriche ed ematochimiche dei partecipanti allo studio sono mostrate nella tabella 1. I partecipanti presentano un'età media di 62 anni e un grado di obesità lieve (BMI pari a 30.4 ± 4.3 kg/ m²) con distribuzione del grasso a livello centrale (Circonferenza Vita 104.7 ± 11.1 cm); la pressione sistolica media è 134.7 ± 15.7 mmHg e la diastolica 79.9 ± 9.5 , a target il profilo lipidico (Colesterolo LDL medio 102.4 ± 33.2 mg/dl).

L'apporto calorico medio è di 1897 Kcal al giorno, con un consumo di grassi, sia totali (36.7%) che saturi

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione studiata.

Popolazione	
Numerosità	1265
M/F	740/525
Età (a)	61.9±6.5
Altezza (m)	1.64±0.1
Peso (Kg)	82.4±13.8
Circonferenza vita (cm)	104.7±11.1
Circonferenza fianchi (cm)	106.6±10.2
IMC (kg/m ²)	30.4±4.3
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	134.7±15.7
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	79.9±9.5
Frequenza Cardiaca (bpm)	73.1±9.9
HbA _{1c} (%)	7.71±0.49
Col tot (mg/dl)	179.5±36.7
Col LDL (mg/dl)	102.4±33.2
Col HDL (mg/dl)	45.8±15.7
Trigliceridi (mg/dl)	156.5±88.7
Creatinina (mg/dl)	0.80±0.17

(12.1%), maggiore rispetto a quello previsto dalle raccomandazioni (25-35% lipidi totali; <10% saturi), mentre in media sono rispettate le raccomandazioni per ciò che riguarda l'assunzione di poli e monoinsaturi (4.5% e 17.9% rispettivamente), colesterolo (219.9 g/die) e carboidrati (45%). Inadeguato l'apporto di fibra che risulta essere pari a 10.9 g/1000 kcal, inferiore rispetto ai 15 g/1000 kcal previsti dalle raccomandazioni.

Abbiamo quindi valutato quali alimenti influiscono maggiormente su alcune delle caratteristiche antropometriche ed ematochimiche della popolazione in esame. Nella tabella 2 sono illustrate le principali correlazioni.

Si evince come il valore del BMI è influenzato principalmente da un elevato consumo di carne (bianca, carne rossa e salumi), zuccheri aggiunti (zucchero e miele) e oli vegetali. Questi stessi alimenti influenzano anche la circonferenza vita, sebbene vi siano anche altri alimenti, che si correlano positivamente con essa, quali vino, formaggi, grassi animali e cereali. I livelli di pressione sistolica sono, invece, positivamente

Tabella 2. Correlazione tra frequenza di consumo di specifici alimenti e caratteristiche antropometriche ed ematochimiche della popolazione esaminata.

Alimenti (g/die)	IMC		CV		PAS		HbA _{1c}		ColHDL		ColLDL		Trigliceridi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Legumi	,038	,173	-,009	,760	-,111	,000	-,034	,221	,000	,986	,0211	,703	,016	,566
Cereali	,022	,424	,097	,001	-,008	,767	,006	,835	-,029	,299	,026	,354	,049	,084
Pesce	,040	,151	,033	,236	-,061	,031	,042	,134	-,013	,655	-,015	,592	-,023	,414
Carne bianca	,083	,003	,090	,001	,029	,305	-,024	,391	-,039	,165	,038	,176	0,31	,265
Carne rossa e salumi	,081	,004	,139	,000	,065	,020	,053	,058	-,044	,119	,023	,413	0,75	,008
Dolci	,032	,254	,057	,043	-,039	,170	,026	,364	-,014	,628	,013	,652	,055	,051
Zucchero e miele	,070	,013	,063	,025	-,016	,570	-,025	,383	-,067	,017	,057	,043	,104	,000
Bevande zuccherate	,046	,104	,025	,369	,025	,378	,007	,796	-,033	,236	-,013	,634	,064	,024
Vino	-,014	,619	,083	,003	,046	,103	-,031	,276	,028	,318	,006	,833	-,065	,021
Bevande alcoliche	-,043	,125	-,035	,208	,003	,903	,006	,842	-,018	,529	,011	,695	,009	,740
Caffè e tè	-,034	,224	-,029	,311	,001	,984	-,013	,646	-,044	,116	-,057	,044	,062	,028
Latte e yogurt	-,001	,959	-,063	,025	-,005	,860	,006	,819	,055	,052	,013	,657	-,024	,393
Formaggi	,028	,325	,068	,015	,051	,071	,035	,210	-,023	,423	-,004	,898	,016	,559
Verdura	,057	,044	,042	,138	-,016	,579	,052	,065	-,023	,423	-,007	,793	,026	,350
Frutta	,024	,387	,025	,381	-,038	,180	,034	,221	,013	,649	-,022	,431	,002	,953
Uova e frattaglie	,061	,031	,057	,041	,016	,559	,014	,611	,024	,402	,038	,182	-,027	,346
Grassi animali	,040	,158	,091	,001	,049	,083	,026	,364	-,016	,569	,074	,009	,062	,028
Oli vegetali	,058	,039	,066	,019	-,010	,714	,014	,614	-,018	,527	-,004	,886	,031	,269

Il livello minimo di significatività statistica è per p-value <0,05.

Tabella 3. Correlazione tra composizione in nutrienti della dieta abituale e caratteristiche antropometriche ed ematochimiche della popolazione studiata.

	IMC		CV		PAS		HbA1c		Trigliceridi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Energia (Kcal)	,057	,041	,127	,000	-,001	,965	,032	,262	,068	,016
Proteine tot (g)	,075	,007	,126	,000	,017	,552	,042	,140	,060	,034
Proteine animali (g)	,082	,004	,114	,000	,040	,151	,046	,103	,047	,097
Proteine vegetali (g)	,258	,032	,101	,000	-,040	,157	,016	,572	0,63	,025
Lipidi tot (g)	,071	,012	,113	,000	,016	,570	,045	,113	0,59	,036
Saturi (g)	,060	,033	,103	,000	,018	,319	,045	,113	,061	,030
Monoinsaturi (g)	,069	,014	,110	,000	-,001	,985	,035	,213	,059	,037
Polinsaturi (g)	,073	,009	,107	,000	,034	,233	,056	,047	,033	,244
Col tot (mg)	,080	,004	,112	,000	,018	,534	,038	,172	,034	,226
Carboidrati tot (g)	,040	,152	,098	,000	-,034	,224	,023	,404	,088	,002
Amido (g)	,020	,469	,100	,000	-,080	,286	,015	,597	,068	,016
Solubili (g)	,055	,049	,046	,103	-,025	,384	,026	,357	,079	,005
Fibra 1000Kcal	-,006	,844	-,056	,047	-,108	,000	-,026	,363	-,049	,084
Alcool (g)	-,021	,465	,078	,005	,044	,118	-,030	,292	-,060	,033
Carico glicemico	,037	,193	,095	,001	-,036	,203	,024	,401	,080	,004

Il livello minimo di significatività statistica è per *p*-value <0,05.

correlati al consumo di carne rossa e salumi e negativamente al consumo di legumi e pesce. Per quanto riguarda i valori di colesterolo HDL non si evidenzia nessuna correlazione significativa; interessante è, invece, notare i gruppi alimentari che influenzano i valori di colesterolo LDL e trigliceridi. Sul Colesterolo-LDL agiscono principalmente i grassi animali; sui *trigliceridi*, invece, il consumo di zucchero e miele, bevande zuccherate e grassi animali; il vino mostra una correlazione negativa. I livelli di *Hb1A_c*, invece, non correlano con alcun alimento.

La tabella 3 mostra, invece, quali nutrienti si associano alle caratteristiche antropometriche ed ematochimiche della popolazione studiata. Per il *BMI*, oltre all'introito energetico, anche le proteine, principalmente di origine animale, i grassi, il colesterolo, e i carboidrati solubili si correlano maggiormente con i suoi valori. Tali correlazioni si confermano anche per la *circonferenza vita*, sebbene vi sia, anche, una correlazione negativa con la quantità di fibre, espressa in grammi per 1000Kcal e una correlazione positiva con l'amido (i carboidrati solubili perdono invece la significatività statistica) e con l'alcool. Per quanto riguarda la *pressione sistolica*, osserviamo una correlazione negativa con le fibre, mentre, per l'*Hb1A_c*, una correlazione di-

retta con i polinsaturi. Infine, i *Trigliceridi* correlano positivamente con grassi, soprattutto saturi, carboidrati totali e solubili.

Conclusioni

Dai risultati del nostro studio emerge che il *BMI* e la *Circonferenza vita* sono in relazione, oltre che con il consumo di zucchero e miele, soprattutto con il consumo di grassi, sia totali che saturi, ma anche mono e polinsaturi, a conferma del fatto che i lipidi della dieta, più dei carboidrati, influenzano i valori di *BMI* e *Circonferenza vita*. Gli alimenti che infuiscono maggiormente sui valori di *BMI* e *Circonferenza vita* sono: uova, frattaglie, carne rossa e salumi, che oltre ad essere un importante fonte di proteine sono soprattutto fonti di grassi. È interessante notare come anche gli oli vegetali abbiano un ruolo importante sui valori di *BMI* e *Circonferenza Vita*.

Sebbene vi siano delle abitudini alimentari errate non sussiste alcuna relazione tra le caratteristiche della dieta, sia in termini di alimenti che nutrienti, ed il profilo lipidico dei pazienti diabetici partecipanti allo studio TOSCA.IT, eccetto per i *Trigliceridi* per i quali si os-

serva una correlazione positiva con il consumo di grassi saturi e carboidrati solubili.

È da considerare, però, che il 65,8% dei pazienti diabetici dello studio TOSCA.IT è in terapia farmacologica per il trattamento delle dislipidemie e questo potrebbe aver mascherato l'effetto della dieta sui lipidi. Tuttavia pur escludendo tali pazienti dalla nostra analisi, non si osserva alcuna relazione tra alimentazione e profilo lipidico.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-787, 2001.
2. Bougneres P. Genetics of obesity and type 2 diabetes: tracking pathogenic traits during the predisease period. *Diabetes* 51(3): S295-303, 2002.
3. Eriksson J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Potential for the prevention of type 2 diabetes. *Br Med Bull* 60: 183-199, 2001.
4. AMD, SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Ed. Infomedica; Torino 2009-2010.
5. Rivelles AA, Boemi M, Cavalot F, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 62: 660-64, 2008.
6. Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, et al. Nutritional habits of subjects with type 2 diabetes mellitus in the Mediterranean Basin: comparison with the non diabetic population and the dietary recommendations. Multi-Centre Study of the Mediterranean Group for the Study of diabetes (MGSD). *Diabetologia* 47: 367-376, 2004.
7. Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 54: 353-355, 2000.
8. Helmer C, Bricout H, Gin H, Barberger-Gateau P. Macro-nutrient intake and discrepancy with nutritional recommendations in a group of elderly diabetic subjects. *British journal of Nutrition* 99: 632-638, 2008.
9. Vitolins M, Z, Anderson A, M, Delahanty L, et al. Action for Health in Diabetes (LOOK AHEAD) TRIAL: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. *J Am Diet Assoc* 109(8): 1367-1375, 2009.
10. Mannucci E, Bartali B, Molivo Lova R, et al. Eating habits in elderly diabetic subjects: assessment in the InCHIANTI Study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 18: 278-282, 2008.
11. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, et al. TOSCA.IT Study Group. The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(12): e82, 2012.
12. Pisani P, Faggiano F, Krogh V, et al. Relative Validity and Reproducibility of a Food Frequency Dietary Questionnaire for Use in the Italian EPIC Centres. *International Journal of Epidemiology* 26: S152-S160, 1997.
13. Salvini S, Parpinel M, Gnagnarella P, et al. Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici in Italia. IEO, 1998.
14. Carnovale E, Marletta L. Tabella di composizione degli alimenti. INRAN, 2000.



Studio pilota su applicabilità ed efficacia di un innovativo sistema di telemedicina (diario alimentare interattivo) per il controllo del peso nel paziente obeso: presentazione dei risultati preliminari



C. Caselli, L.M. Ricciardi, R. Marzocchi, L. Montesi, N. Villanova, G. Marchesini Reggiani
chiara.ca11@libero.it

SSD Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Parole chiave: Obesità, Metadieta mobile, Diario alimentare.

Key words: Obesity, Metadieta mobile, Food diary.

Il Giornale di AMD, 2013; 16:333-336

Riassunto

Abbiamo valutato un sistema di telemedicina come supporto nell'educazione nutrizionale del paziente obeso con/senza comorbidità, in fase di mantenimento del peso. Lo studio è stato condotto con il software Metadieta e l'applicazione Metadieta Mobile. Gli endpoint erano le variazioni dei parametri antropometrici ed ematochimici e degli score di questionari psicometrici salute-correlati. Lo studio monocentrico esplorativo randomizzato controllato ha coinvolto 30 soggetti ambulatoriali (età 18-70 anni, 8 con diabete; BMI \geq 30 kg/m², familiarità con le tecnologie informatiche ed il calcolo delle calorie), seguiti per 3 mesi. A 15 soggetti (gruppo A) veniva fornito un iPod con applicazione Metadieta Mobile, che permette di compilare un diario alimentare sulla base degli alimenti consumati. Il diario veniva periodicamente inviato al medico mediante software Metadieta su penna USB. Nel gruppo B, i soggetti venivano seguiti con compilazione giornaliera del diario alimentare cartaceo. Ad entrambi i gruppi, al basale e a 3 mesi, venivano misurati indici antropometrici, gli esami ematochimici e venivano somministrati questionari psicometrici (SF36, ORWELL-97). In entrambi i gruppi al termine del follow-up si otteneva un calo ponderale, più marcato nel Gruppo A (BMI da 39.9 kg/m² a 38.8; P=0.006) vs. B (da 38.1 a 37.8; P=ns) ed una riduzione della circonferenza vita (A, da 119 cm a 115; P=0.04; vs. B, da 111 a 110). I questionari di qualità di vita non documentano differenze significative. La compilazione del diario alimentare interattivo tramite l'applicazione Metadieta Mobile è un valido supporto nutrizionale che aiuta il soggetto obeso al calcolo immediato delle calorie consumate.

Summary

We evaluated a telemedicine system as a support in nutrition education of the obese patient with / without comorbidities, in weight maintenance. The study was conducted with the software MètaDieta and the application MètaDieta Mo-

bile. The endpoint are changes in anthropometric parameters and blood chemistry tests and the scores of psychometric questionnaires health-related. This is an exploratory randomized controlled trial and involved 30 patients (age 18-70 years, 8 with diabetes, BMI $>$ 30 kg/m², familiarity with computer technology and the count of calories), followed for three months. 15 subjects (group A) had an iPod with the application MètaDieta Mobile, to compile a food diary. The diary was periodically sent to the physician, who owns the software MètaDieta in a pendrive. In group B, the subjects were followed with daily paper food diary. For both groups at baseline and 3 months were measured anthropometric indices, blood tests and were administered psychometric questionnaires (SF36, ORWELL-97). A weight loss was obtained in both groups at follow-up, more in group A (BMI from 39.9 kg/m² to 38.8; P=0.006) vs. B (BMI from 38.1 to 37.8; P=ns), and reduction in waist circumference (group A from 119 cm to 115; P=0.04; vs. B, from 111cm to 110cm). There are no significant differences on questionnaires of quality of life. The interactive food diary through the application MètaDieta Mobile is a valuable nutritional support that helps the obese patient to immediate count of calories.

Introduzione

L'obesità costituisce una priorità nel panorama sanitario nazionale. Le stime di prevalenza sono variabili in funzione dell'età, del sesso e della regione di provenienza, ma almeno il 10-15% degli uomini adulti ed il 15-20% delle donne italiane superano la soglia dell'obesità (indice di massa corporea - BMI, \geq 30 kg/m²)^(1,2). I programmi finalizzati alla perdita di peso sono relativamente efficaci nel lungo periodo. Tutti prevedono una costante registrazione dell'apporto calorico (diario alimentare), ma questa attività diviene difficile nel lungo periodo se non adeguatamente supportata⁽³⁾. Indipendentemente dagli effetti generici sulla salute e

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.



Figura 1. Schermata principale dell'applicazione Metadieta Mobile.

sull'immagine corporea, la perdita di peso mantenuta nel tempo diviene fondamentale nel diabete tipo 2 in sovrappeso/obeso (diabesità), anche per abbattere il rischio cardiovascolare⁽⁴⁾. La tecnologia informatica offre oggi una serie di vantaggi nel monitoraggio dell'apporto calorico, facilitando il conteggio delle calorie introdotte attraverso rappresentazioni visive dei cibi e calcolo elettronico delle calorie. Questi supporti offrono un basso costo, la portabilità degli strumenti che ne consentono un uso on-line, la possibilità di trasferire e graficare i comportamenti alimentari e l'attività fisica svolta⁽⁵⁾.

Scopo del lavoro

È stato valutato come un sistema di telemedicina possa essere di supporto nell'educazione nutrizionale del paziente obeso con o senza comorbidità ed in fase di mantenimento del peso⁽⁶⁾. Lo studio è stato condotto con il software MetaDieta (prodotto da MeTeDa s.r.l, San Benedetto del Tronto). Questo programma è



Figura 2. Il database degli alimenti dell'applicazione Metadieta Mobile.

un sistema avanzato per l'anamnesi alimentare e l'elaborazione di prescrizione dietetiche personalizzate, supportate da un database di alimenti completo di foto delle porzioni ed aggiornato dalle principali banche dati ufficiali italiane (INRAN/IEO revisione 2008/ADI). Il sistema monitora l'intake calorico quotidiano del paziente attraverso l'applicazione Metadieta Mobile caricata su i-pod, i-phone o i-pad. In questo modo è possibile valutare la compliance alla prescrizione dietetica^(7,8).

Materiali e metodi

Viene presentato un report ad interim di uno studio monocentrico esplorativo randomizzato controllato che ha coinvolto 30 pazienti afferenti alla SSD Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica dell'ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. I pazienti eleggibili per lo studio sono stati suddivisi in due gruppi: un gruppo di intervento (gruppo A, 15 pazienti) ed un gruppo di controllo (gruppo B, 15 pazienti). Ciascun paziente è stato seguito per un periodo di 3 mesi. Ai pazienti appartenenti al gruppo A è stato fornito, dopo un breve training, un i-pod di proprietà dell'Azienda Ospedaliera, in cui è stata caricata l'applicazione Metadieta Mobile (Figura 1). Questo strumento permette al paziente di compilare un diario alimentare giornaliero con le immagini degli alimenti consumati completo di foto delle porzioni (Figura 2). Inoltre l'applicazione permette al paziente di inserire l'attività fisica svolta e di incrementare il target calorico giornaliero prescritto in funzione dell'aumentato dispendio energetico. I dati registrati sull'i-pod venivano inviati dal paziente sul PC del medico con un comando apposito, anche stando a casa, tramite rete Wi-Fi. Tale invio è stato effettuato dal paziente con cadenza settimanale ed in questo modo l'interazione con il medico per l'aggiornamento dei consigli dietetici avveniva attraverso l'utilizzo del sistema mobile/web. I pazienti appartenenti al gruppo di controllo (Gruppo B) sono invece stati seguiti con visite secondo l'usuale pratica clinica, a cadenza trimestrale, procedendo alla compilazione giornaliera del diario alimentare cartaceo. Ad entrambe i gruppi sono stati somministrati, all'inizio ed alla fine dello studio, i questionari psicometrici volti alla valutazione della qualità di vita generale (SF36 - Short-Form 36 items health survey) ed in relazione allo stato di obesità (Orwell-97- the obesity related well-being questionnaire). Infine i pazienti appartenenti al gruppo di intervento hanno compilato un questionario per valutare l'indice di gradimento del software Metadieta.

Criteri di eleggibilità dello studio

Erano candidabili allo studio soggetti di entrambe i sessi, con età ≥ 18 anni, con BMI ≥ 30 kg/m² e con buona familiarità all'utilizzo dei sistemi informatici.

Inoltre i pazienti dovevano avere capacità di calcolo delle calorie giornaliere ingerite, competenza appresa durante la partecipazione ad un corso di terapia cognitivo-comportamentale svolto presso la nostra struttura^(9,10). È stata richiesta a ciascun paziente la firma del consenso informato specifico per lo studio.

Criteri di esclusione

Erano esclusi dallo studio pazienti con diagnosi di disturbo del comportamento alimentare non trattato o disturbo ansioso-depressivo non compensato o diabete mellito in fase di compenso metabolico non ottimale. Inoltre qualsiasi condizione che potesse dare insufficienti garanzie di aderenza al protocollo (inaffidabilità, impossibilità di presentarsi alle visite di follow-up) è stato considerato un fattore di esclusione.

Endpoints

La riduzione del peso corporeo di almeno il 5% rispetto al basale nei pazienti che compilavano il diario alimentare interattivo è stato considerato come endpoint primario. Sono stati considerati i seguenti endpoint secondari: il miglioramento dei parametri ematochimici, quali glicemia, insulinemia, indice Homa-R, colesterolo totale, HDL ed LDL, trigliceridi e GPT); i valori antropometrici (peso, BMI, circonferenze vita e fianchi); il compenso pressorio; la qualità di vita (valutato con questionario SF-36 ed Orwell-97). Inoltre nel gruppo A è stato valutato, attraverso un questionario, il gradimento del software come presidio di supporto nell'educazione nutrizionale.

Analisi statistica

È stata effettuata un'analisi statistica descrittiva del campione mediante il calcolo di media e deviazione standard. In seguito sono stati comparati i dati dei due gruppi di studio utilizzando il t- test per dati non appaiati, mentre i valori di baseline e follow up per le variabili continue sono stati messi a confronto utilizzando il test di Wilcoxon. Gli effetti del trattamento nel tempo sono stati calcolati con ANOVA per misure ripetute. La significatività statistica è stata stabilita per $P < 0.05$. Tutte le analisi sono state effettuate attraverso

l'utilizzo del programma Stat View 5.0 TM (SAS Institute Inc.; Cary, NC).

Risultati e discussioni

In entrambe i gruppi al termine del follow-up si otteneva un calo ponderale, (Gruppo A: BMI da 39.9 kg/m² a 38.8; $P=0.006$; Gruppo B: da 38.1 a 37.8; $P=ns$) ed una riduzione della circonferenza vita (A, da 119 cm a 115; $P=0.04$; vs. B, da 111 a 110). Tali risultati non hanno però dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi $P=0.066$ (Tabelle 1, 2). I questionari di qualità di vita non hanno documentato differenze significative, anche per l'ampia variabilità presente nella popolazione. L'intervento non ha determinato nei due gruppi variazioni statisticamente significative dei parametri ematochimici, né dei restanti parametri antropometrici valutati. Il questionario riguardante l'indice di gradimento del sistema Metadieta ha rilevato che il 94% dei partecipanti ha valutato l'applicazione Metadieta Mobile come presidio "eccellente" o "buono". L'81% ha dichiarato di essere "abbastanza" o "molto soddisfatto" dell'utilizzo del sistema ed il 56% di essere "assolutamente" interessato all'acquisto dell'applicazione. Tra gli aspetti positivi del programma sono stati apprezzati l'immediatezza e la facilità di utilizzo del sistema mentre quelli negativi sembrano essere legati all'archivio alimentare fotografico non sufficientemente ricco in base alle aspettative. Il 75% del campione ha definito il sistema come "estremamente" o "molto" d'aiuto nella gestione del programma alimentare, l'88% come "molto" o "piuttosto" facile da usare, il 78% come "molto" o "moltissimo" efficace come sistema di comunicazione con lo specialista. Infine, l'81% dei pazienti si dichiara "estremamente" o "molto" motivato a riprendere la registrazione del diario alimentare con l'ausilio di questa applicazione rispetto alla compilazione del tradizionale diario cartaceo. I risultati dello studio evidenziano che l'utilizzo dell'applicazione Metadieta Mobile non costituisce un significativo vantaggio in termini di calo ponderale nei pazienti obesi. Si è però dimostrato che tale sistema permette al paziente di migliorare la motivazione alla compilazione del diario alimentare, favorendo probabilmente una maggior compliance a lungo termine nell'aderenza alla prescrizione diete-

Tabella 1. Risultati dell'intervento nel gruppo A.

Caratteristiche	Baseline gruppo A (Media±DS)	Follow-up gruppo A (Media±DS)	P
Peso (kg)	106,4±20,9	103,5±3,32	0.004
BMI (kg/m ²)	39,9±9,06	38,8±8,87	0.006
Circonferenza vita (cm)	119±15,8	114,9±14,3	0.04
Circonferenza fianchi (cm)	126,8±15	124,6±13	0.1
Indice Homa R	3,3±1,28	3,2±0,92	0.7

Tabella 2. Risultati dell'intervento nel gruppo B.

Caratteristiche	Baseline gruppo B (Media±DS)	Follow-up gruppo B (Media±DS)	P
Peso (kg)	103,1±17,5	102,1±1,92	0.07
BMI (kg/m ²)	38,1±5,06	37,8±5,40	0.07
Circonferenza vita (cm)	111±10,8	110,7±10,5	0.7
Circonferenza fianchi (cm)	123,8±10,4	123,86±11,2	0.8
Indice Homa R	2,7±1,29	2,6±1,16	0.5



Figura 3. Il diario alimentare interattivo come supporto nell'educazione nutrizionale.

tica^(11,12). Rispetto al tradizionale calcolo calorico cartaceo effettuato dai pazienti, il sistema di telemedicina mostra sicuramente alcuni vantaggi: l'immediatezza nel calcolo calorico, la buona portabilità dello strumento e la possibilità di conoscere in modo più accurato la composizione degli alimenti in termini di macronutrienti (carboidrati, proteine, lipidi e fibre) (Figura 3). Tra i limiti del software segnalati dai pazienti risultano la mancanza di alcuni alimenti nel database dell'applicazione, la valutazione non sempre accurata dell'apporto calorico di qualche ricetta e la mancanza di un manuale di istruzione a cui fare riferimento. Nell'utilizzo di questo supporto il medico ha riscontrato aspetti suscettibili di miglioramento. Infatti gli unici dati inviati e visualizzabili sul PC sono quelli relativi alle abitudini alimentari, ma risulta impossibile ricevere informazioni in merito all'attività fisica svolta e l'andamento del peso corporeo. Questi dati supportano le evidenze secondo cui l'utilizzo di una applicazione tecnologica non è sufficiente da sola per motivare il paziente al cambiamento delle abitudini alimentari. Quindi lo strumento non può sostituire il contatto diretto con lo specialista, ma è da considerarsi come un supporto ed un rinforzo quotidiano all'educazione nutrizionale^(13,14).

Conclusioni

La compilazione del diario alimentare interattivo tramite l'applicazione Metadieta Mobile è un valido supporto nutrizionale che può aiutare il paziente obeso al calcolo calorico delle porzioni in modo semplice e veloce, motivandolo maggiormente alla modifica dello stile di vita per migliorare il proprio stato di

salute⁽¹⁵⁾. Sono stati presentati i risultati preliminari dello studio, che è tutt'ora in corso e che prevede un ampliamento della numerosità campionaria ed un follow up nel lungo periodo. La telemedicina in campo nutrizionale, per cui ha mostrato interesse anche la popolazione giovanile, potrebbe rappresentare un nuovo sistema educativo per controllare e prevenire "l'epidemia" dell'obesità⁽¹⁶⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 18 (6): 1125-1146, 2004.
2. John B. Dixon. The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316; 104-108, 2010.
3. Rezzonico G, Rinaldi S. Gli insuccessi terapeutici nei disturbi del comportamento alimentare. Milano, McGraw-Hill, 2003.
4. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/nhlbi.htm, 1998.
5. Farmer A, Gibson OJ, Tarrsenko L, Neil A. A Systemic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. *Diabet Med* 22: 1372-1378, 2005.
6. Rossi MC, Perozzi C, Consorti C, Almonti T, Foglini P, Giostra N, Nanni P, Talevi S, Bartolomei D, Vespasiani G. Un diario alimentare interattivo con sistema di telemedicina integrato per riduzione del peso corporeo, corretta educazione alimentare, incentivazione del consumo di prodotti stagionali di produzione locale. *G It Diabetol Metab* 30: 4-12, 2010.
7. Galetta M, Giostra N. Manuale per Utente Metadieta. Me.Te.Da S.r.l. San Benedetto del Tronto, 2011.
8. Rossi M, Nicolucci A, DiBartolo P, Bruttomesso D, et al, Diabetes Interactive Diary: a new Telemedicine System Enabling Flexible Diet and Insulin Therapy While Improving Quality of Life. *Diabetes care*, Volume 33, Number 1, January 2010.
9. Marchesini G, Natale S, Chierici S, Manini R, Besteghi L, DiDomizio S, Sartini A, Pasqui F, Baraldi L, Forlani G, Melchionda N. Effects of cognitive-behavioural therapy on health-related quality of life in obese subject with and without binge eating disorder. *International Journal of Obesity* 26, 1261-1267, 2002.
10. Dalle Grave R. Terapia cognitivo comportamentale dell'obesità. *Positive Press* 249-260, 2001.
11. Prochaska JO, Di Clemente CC. The transtheoretical model of change. *Handbook of Psychotherapy Integration*. New York, Basic Books, 1992.
12. Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing*. New York, Plenum Press, 1991.
13. Klein S, Wadden T, Sugeran HJ. AGA Technical review on Obesity. *Gastroenterology* 123: 882-932, 2002.
14. Dalle Grave R. Gli effetti della perdita di peso: ripercussioni psicologiche. SISO-UICO "Obesità 2000" terzo congresso nazionale SISO, Bologna 4-8 aprile 2000.
15. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 82(1): 222S-225S, 2005.
16. Brownell KD, Wadden TA. Etiology and treatment of obesity: understanding a serious, prevalent and refractory disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60: 505-517, 1992.

Impatto dell'ipoglicemia da farmaci antidiabetici sul sistema sanitario nazionale. Dati preliminari



G. Forlani¹, G. Veronese¹, G. Forlani¹, G. Marchesini¹, A. Fabbri²
per il Gruppo di Studio SIMEU
gabriele.forlani@fastwebnet.it

¹ SSD. di Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ² U.O. Pronto Soccorso-Medicina d'Urgenza, Ausl di Forlì.

Parole chiave: Ipoglicemia, Diabete, Sistema Sanitario Nazionale, Farmaci antidiabetici
Key words: Hypoglycemia, Diabetes, National Health System, Antidiabetic agents

Il Giornale di AMD, 2013; 16:337-338

Riassunto

Obiettivo di questo studio è dare una dimensione all'impatto dell'ipoglicemia per le persone affette da diabete e per il Sistema Sanitario Nazionale. Riportiamo i risultati preliminari di una analisi retrospettiva condotta su 35 Reparti Ospedalieri Italiani di Emergenza che hanno seguito 2889 casi di ipoglicemia in un periodo di tempo di 18 mesi (gennaio 2011 - Giugno 2012). Sono studiati 2675 casi di ipoglicemia in soggetti diabetici (età media 71 anni, maschi 51%). La terapia antidiabetica era registrata in 2599 casi (insulina da sola 32%, Insulina + antidiabetici orali 32%, antidiabetici orali 34%). Fra i casi non in terapia insulinica (882) nell'81% dei casi erano presenti sulfoniluree (64%) o glinidi (16%). Fra le sulfoniluree quella di più frequente riscontro era la gliciclamide (61%), seguita da glicimepiride (22%) e gliclazide (14%). Dopo il trattamento dell'ipoglicemia il 44% dei pazienti è stato immediatamente dimesso mentre il 56% è stato tenuto in osservazione o ricoverato. Questo studio mostra che l'ipoglicemia da farmaci antidiabetici, fenomeno non limitato a coloro che fanno uso di insulina, produce un impatto rilevante sulle persone con diabete e rappresenta un costo importante per il Sistema Sanitario Nazionale.

Summary

The direct burden of hypoglycemia to people with diabetes and to the Italian Health System is difficult to determine. We report the interim results of a retrospective analysis of attendance to 35 Emergency Departments (EDs) following 2,889 episodes of referred hypoglycemia in a 18-month period (January 2011-June 2012). 2,675 cases were recorded in subjects with DM. Current drug use was recorded in 2,599 cases (insulin 32%, insulin coupled with antidiabetic agents 32%, antidiabetic agents 34%). In over 80% of non-insulin-related hypo cases, either SU (64%) or GLI (16%) were present. Among SU, the most common drug was glibenclamide (61%), followed by glimepiride (22%), gliclazide (14%). Following treatment, 44% of cases were immediately referred

to their GPs and 56% were admitted to different medical units. The study shows that hypoglycemia generates a significant burden to persons with diabetes and an important cost for the National Health system, not limited to insulin use.

Introduzione

L'ipoglicemia è l'effetto collaterale più comune della terapia insulinica multiniettiva, ma è relativamente frequente anche nel diabete tipo 2, sia nei pazienti in terapia combinata con insulina basale e antidiabetici orali, sia nei pazienti in trattamento con soli antidiabetici orali. Nel paziente fragile con diabete tipo 2 l'ipoglicemia è un fattore potenziale di rischio per eventi cardiovascolari (morte improvvisa, aritmie, sindrome coronarica acuta)^(1,2) ed è stata imputata come causa di aumentata mortalità del gruppo di pazienti in trattamento intensivo dello studio ACORD⁽³⁾. L'ipoglicemia inoltre ha un impatto organizzativo sul SSN che è largamente sottovalutato. Gli studi clinici fanno ampio riferimento alle ipoglicemie lievi (corrette dal paziente) e gravi (tali da richiedere intervento di terzi), ma pochi dati esistono sulla realtà delle ipoglicemie al di fuori dei trial. Le ipoglicemie raramente sono infatti registrate come eventi avversi della terapia antidiabetica se non all'interno di specifici protocolli (es. monitoraggio AIFA dei nuovi farmaci antidiabetici). Obiettivo dello studio è dare una dimensione all'impatto dell'ipoglicemia su persone diabetiche e Sistema Sanitario

Materiali e metodi

Riportiamo i dati preliminari di una analisi retrospettiva di 2889 casi consecutivi di accessi per ipoglicemia in 38 Reparti Ospedalieri Italiani di Emergenza, registrati nel periodo gennaio 2011 - giugno 2012. Abbiamo verificato le caratteristiche dei pazienti, la tera-

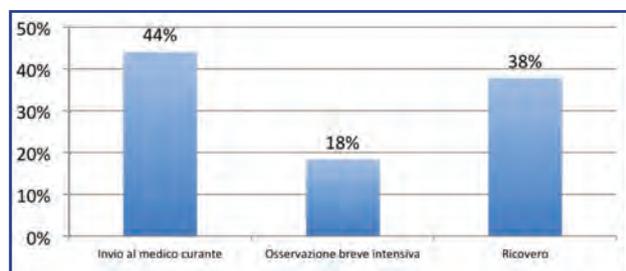


Figura 1. Follow up dei pazienti con accesso in Medicina d'urgenza per ipoglicemia.

pia precedente l'ammissione e l'iter terapeutico successivo all'accesso nei Reparti di Emergenza.

Risultati

Dopo aver escluso i casi con cachessia o condizioni terminali, rimanevano 2675 casi di ipoglicemia in soggetti diabetici (età media 71 anni, maschi 51%, glicemia media, quando disponibile, 44 mg/dl).

La terapia precedente l'evento è stata registrata in 2599 dei 2675 casi. La terapia con insulina era presente nel 64% dei casi, da sola nel 32% e in combinazione con altri antidiabetici nel 32%.

Fra i casi non in terapia insulina (882) la metformina era presente nel 55% dei casi, le sulfoniluree nel 64%, le glinidi nel 16%, il pioglitazone nel 2%, i GLP-1-agonisti nell'1%, gli inibitori del DPP-4 nel 2%, l'acarbiosio nel 4%, nel 5% la terapia antidiabetica non era specificata. In particolare sulfoniluree o glinidi erano presenti nell'80% dei casi di ipoglicemia in soggetti non insulino-trattati; fra le sulfoniluree la glibenclamide era più frequentemente in causa (61%), seguita da glimepiride (22%), gliclazide (14%), gliquidone e glipezide (1%).

Prima dell'accesso in ospedale l'ipoglicemia era stata trattata dal paziente (18%) o dal Personale di Emergenza (51%). In Ospedale la glicemia media all'ingresso in Medicina d'urgenza era 78 ± 53 mg/dL.

Dopo la visita e il trattamento dell'ipoglicemia, il 44% dei pazienti era dimesso, il 18% tenuto in osservazione fino a 24 ore, il 38% ricoverato in unità mediche (Figura 1).

Conclusioni

La frequenza di ipoglicemie severe nei soggetti in terapia antidiabetica è largamente sottostimato, raramente infatti nella pratica clinica l'ipoglicemia viene segnalata dai sanitari come evento avverso. Questa analisi evidenzia l'impatto organizzativo dell'ipoglicemia sul SSN. L'immagine che scaturisce sottostima comunque il problema considerando che spesso l'ipoglicemia severa viene risolta a domicilio dagli operatori dell'Emergenza 118 (gli interventi del 118 non sono

contenuti in questa analisi). L'analisi degli accessi in Medicina d'Urgenza, con codici ICD-9-CM che fanno riferimento a ipoglicemia (250.3, 250.8 e 251.0, 249.3), finiscono quindi per tracciare soltanto una piccola frazione del problema. L'ipoglicemia severa da farmaci antidiabetici non si limita all'uso di insulina, visto che oltre un terzo degli accessi è avvenuto in pazienti in terapia antidiabetica orale. Come prevedibile sulfoniluree e glinidi sono in causa nella grande maggioranza degli episodi di ipoglicemia severa in pazienti non in terapia con insulina. Questo dato è di particolare interesse quando si analizza il costo beneficio legato all'uso dei nuovi farmaci antidiabetici orali che hanno un minor rischio di ipoglicemia. Esiste comunque una frazione non trascurabile di ipoglicemie in soggetti che non assumono insulina né farmaci secretagoghi (sulfoniluree e glinidi); le caratteristiche di questi pazienti e la loro prognosi devono essere studiate⁽⁴⁾. Di sicuro l'ipoglicemia severa produce un impatto rilevante sulle persone con diabete peggiorando lo stato di salute, la qualità di vita e le possibilità di inserimento sociale e lavorativa⁽⁵⁾. In definitiva l'ipoglicemia da farmaci antidiabetici risulta essere un problema di grande impatto sia dal punto di vista sociale che dal punto di vista dei costi sanitari diretti e deve essere considerato attentamente nella redazione dei protocolli di terapia.

Conflitto di interessi: nessuno per Giulia Forlani, Giacomo Veronese, Andrea Fabbri.

Giulio Marchesini: Advisory board, Sperimentazioni cliniche e Speaker's fee di Sanofi; Speaker's fee di MSD, Novo Nordisk, Boehringer; Sperimentazioni cliniche per Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer, GILAD, GENFIT.

Gabriele Forlani: Grant MSD, Roche, Eli Lilly.

BIBLIOGRAFIA

1. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 34: S132-7, 2011.
2. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 36(4): 894-900, 2013.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358; 24 www.nejm.org June 12, 2008.
4. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 36(5): 1107-10, 2013.
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36(5): 1384-95, 2013. doi: 10.2337/dcl2-2480. Epub 2013 Apr 15.

L'analogo del GLP-1 umano liraglutide riduce l'HbA1c indipendentemente dal BMI e dall'entità della riduzione di peso



C. Tubili, G. Carta, S. Gianni, O. Hassan, M.P. Laria, L. Morviducci, M.R. Nardone, M.M. Pandolfo, M. Timpano
ctubili@scamilloforlanini.rm.it

UOS di Diabetologia con Day Hospital - Azienda Ospedaliera "S. Camillo - Forlanini", Roma

Parole chiave: Liraglutide, Analoghi del GLP-1, Terapia per il diabete di tipo 2

Key words: Liraglutide, GLP-1 analogues, Type 2 diabetes therapy

Il Giornale di AMD, 2013; 16:339-343

Riassunto

Obiettivo. Verificare gli effetti dell'analogo del GLP-1 Liraglutide su peso corporeo e controllo metabolico nella pratica clinica quotidiana

Metodi: Sono stati studiati peso corporeo (Pc), BMI, HbA1c di 55 diabetici di tipo 2 in terapia con liraglutide (1.2 mg/die per 4 mesi). I pazienti sono stati suddivisi in 3 sottogruppi in base alla variazione di Pc al follow-up (perdita di Pc=0, perdita di Pc=1-3 kg, perdita di Pc>3 Kg) e in 3 sottogruppi in base alla variazione di BMI (al basale BMI<30, BMI=30-35, BMI>35).

Risultati. Si è osservata una riduzione di HbA1c (-0,9% e Pc (-3 Kg) e del BMI (-0,9 kg/m²) (p<0,0001) nel campione in toto. La riduzione di HbA1c è risultata indipendente dal BMI basale: -1,1%, -0,8% e -0,9% (p<0,001) nei sottogruppi di BMI. Si è rilevata una riduzione del Pc nell'86% dei soggetti compresa tra 1-3 kg (45%) e >3Kg (41%). In questi due sottogruppi la riduzione di HbA1c è risultata indipendente dalla concomitante riduzione di Pc: 0,9% e 1,1% (p<0,001) rispettivamente. Nel sottogruppo senza variazioni del Pc si è osservata una riduzione dell'HbA1c (-0,6%).

Conclusioni. In condizioni real life la Liraglutide riduce significativamente l'HbA1c e il Pc dopo 4 mesi di trattamento. La riduzione dell'HbA1c è indipendente dal BMI basale e dall'entità della riduzione di peso corporeo osservata al follow-up.

Summary

Objective. To test the effects of GLP-1 analogue Liraglutide on body weight and metabolic control in clinical practice.

Methods. Body weight (BW), BMI, HbA1c were followed-up in 55 type 2 diabetic subjects treated with Liraglutide 1.2 mg/die during 4 months. Patients were divided in 3 subgroups according to BW reduction (BWR) (BWR=0, BWR=1-3 kg, BWR >3 Kg) and baseline BMI (BMI<30, BMI=30-35, BMI>35).

Results. A reduction (p<0,0001) of HbA1c (-0,9%), BW (-3 Kg) and BMI (-0,9 kg/m²) were observed in the whole sample. HbA1c reduction was independent of basal BMI: -1,1%, -0,8% e -0,9% (p<0,001) in BMI subgroups. A BWR as observed in 86% of subjects, from 1 to 3 Kg and more than 3 Kg. In these two subgroups, HbA1c reduction was not dependent on BWR: 0,9% and 1,1% (p<0,001), respectively. In the subgroup without BWR a HbA1c reduction was also observed (-0,6%).

Conclusion. In real life GLP-1 analogue Liraglutide is effective to reduce HbA1c and body weight in a 4 months follow-up. HbA1c reduction is independent from basal BMI and BWR during follow-up.

Introduzione

Nel 2010 i diabetici adulti erano nel mondo oltre 284 milioni e, secondo l'International Diabetes Federation^(1,2), si prevede che nel 2030 arriveranno a 438 milioni, con un impatto sociale, economico e sanitario difficilmente sostenibile anche da paesi ad economia avanzata. La pandemia del diabete tipo 2 è strettamente connessa dal punto di vista epidemiologico e fisiopatologico a quella dell'obesità ed è aumentata anch'essa a livello pandemico negli ultimi decenni a causa della diffusione di modelli dietetici occidentali e di stili di vita sedentari^(1,2).

Il controllo del peso corporeo costituisce uno dei cardini della prevenzione e della terapia del diabete tipo 2, ma le terapie farmacologiche tradizionali comportano un incremento ponderale: nell'UKPDS è stato documentato nei soggetti in trattamento intensivo un aumento ponderale in 10 anni con le sulfaniluree (3,1 kg) e con l'Insulina (4,0 kg)⁽³⁾; fra gli insulinosensibilizzanti anche i glitazonici inducono aumento di peso e solo la metformina induce un lieve calo di peso.

L'introduzione nella pratica clinica dei farmaci incretinomimetici costituisce un approccio innovativo in

Tabella 1. Caratteristiche demografiche campione retrospettivo.

Totale campione (n)	55
Femmine (n)	25
Maschi (n)	30
Età* (aa)	60 ± 10
Durata di malattia* (aa)	10 ± 5
Peso* (kg)	95 ± 21
BMI* (kg/m ²)	33,7 ± 7
HbA1c* (%)	8,6 ± 1,2
FPG* (mg/dl)	185 ± 49

* Media del campione totale con DS.

termini di efficacia e di impatto sul peso corporeo⁽⁴⁾ Come è noto le incretine sono ormoni sintetizzati a livello gastrointestinale in grado di aumentare dal 50% al 70% la secrezione insulinica dopo assunzione di alimenti⁽⁵⁾; il principale è il GLP1, di cui esistono due forme: fra queste la GLP-1,7-36 è quella presente in quantità maggiore dopo il pasto⁽⁶⁾. È stata dimostrata una riduzione dell'intake alimentare dell'11,7% con la somministrazione di GLP-1 sia in soggetti sani che con diabete tipo 2⁽⁷⁾ e l'induzione di calo di peso in pazienti obesi diabetici⁽⁸⁾.

La perdita di peso indotta da GLP-1 è data dalla combinazione di effetti sul tratto gastrointestinale e sul sistema nervoso centrale⁽⁹⁻¹²⁾ Il GLP-1 nativo è rapidamente degradato, per cui sono stati sviluppati due approcci farmacologici, quello degli analoghi del GLP-1 ad emivita prolungata somministrabili per via sottocutanea e quello degli inibitori del DDP-IV, l'enzima di degradazione del GLP-1 endogeno.

La Liraglutide, approvata dall'EMA il 3 luglio 2009 e dalla FDA il 25 gennaio 2010, è un analogo del GLP-1 con un'omologia di sequenza del 97%⁽¹³⁾. L'emivita plasmatica è di circa 13 ore e ciò ne permette la monosomministrazione mono-giornaliera⁽¹⁴⁾. La Liraglutide è stata testata in una vasta e articolata rete di studi clinici (LEAD Trials: Liraglutide Effect and Action in Diabetes), in un programma che ha coinvolto oltre 6500 pazienti di cui 4445 trattati in 600 differenti centri in 41 paesi nel mondo per testarne l'efficacia e la sicurezza sia in monoterapie che in combinazione con gli altri antidiabetici orali⁽¹⁵⁾. È emerso che complessivamente Liraglutide induce una riduzione media di HbA1c dell'1,5%, superiore rispetto a quello raggiunto dai vari farmaci comparatori, calo che avviene già nelle prime 8-12 settimane e che tende ad essere mantenuto nel tempo⁽¹⁶⁾. Il raggiungimento dei target metabolici è dose-dipendente (40-41), così come la riduzione del peso corporeo è indipendente dalla perdita di peso.

Obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti avviati al trattamento con Liraglutide nella pratica clinica quotidiana e di verificare se la riduzione

di HbA1c è indipendente dal body mass index (BMI) di partenza e dall'entità dell'eventuale perdita di peso corporeo in un follow-up a breve termine (4 mesi).

Materiali e metodi

Sono stati rilevati età, sesso, durata di malattia, peso corporeo, BMI, HbA1c di un campione di 55 pazienti ambulatoriali affetti da diabete mellito di tipo 2 avviati fra il maggio 2010 e l'aprile 2011 alla terapia con Liraglutide secondo le indicazioni delle Linee Guida perché in controllo metabolico non ottimale.

Il campione era composto da 25 donne e 30 uomini, di età compresa tra i 47 e 79 anni (media 60 ± 10 anni) con un peso di 95 ± 21 kg e un BMI di 33,7 ± 7 kg/m²; la durata di malattia era di 10 ± 5 anni e il compenso metabolico era espresso da HbA1c 8,6 ± 1,2%, glicemia a digiuno 185 ± 49 mg/dl (Tabella 1).

Tutti i soggetti erano stati precedentemente trattati con terapia nutrizionale e con ipoglicemizzanti orali: 38 (69%) con Metformina, 3 (5%) con Sulfoniluree e 14 (26%) con una combinazione dei due farmaci.

I dati sono stati ricavati dall'archivio informatico dell'UO (Eurotouch Meteda ®) e dal registro AIFA per il monitoraggio dei farmaci antidiabetici. (www.monitoraggio.aifa.it).

Il campione non costituisce l'intera coorte avviata alla terapia con Liraglutide nel periodo di tempo indicizzato: infatti un piccolo numero di pazienti (n=5) ha proseguito oltre i sette giorni schedari il dosaggio start di 0.6 mg/die, rivelatosi efficace sulla base dell'autocontrollo glicemico domiciliare, della sintomatologia soggettiva (sensazione di sazietà) e del controllo a breve termine – 5-6 settimane – di glicemia e HbA1c; un secondo gruppo (n=11) è passato al dosaggio di 1.8 mg/die sulla base degli stessi criteri clinici. In ambedue i casi la scarsa numerosità ha indotto ad escludere questi gruppi dall'analisi statistica.

È stata condotta un'analisi descrittiva dei risultati del follow-up a 4 mesi valutando l'andamento medio di HbA1c, peso corporeo e BMI, cercando eventuali correlazioni fra la riduzione di HbA1c e quella del peso corporeo e del BMI rilevati al momento dell'inizio terapia. I soggetti arruolati sono stati suddivisi in 3 sottogruppi sulla base della variazione del peso al follow-up (perdita di peso = 0, perdita di peso = 1-3 kg, perdita di peso > 3 Kg) e in tre sottogruppi sulla base del BMI al baseline (BMI < 30 Kg, n=17; BMI = 30-35 n=19; BMI > 35, n=19). La significatività statistica è stata calcolata mediante il test di Student.

Risultati

Nel campione in toto l'HbA1c, partendo da un valore di 8,6±1,2% si è ridotta a 7,7±1,3% (-0,9%), in modo statisticamente significativo: (p<0,0001) (Figura

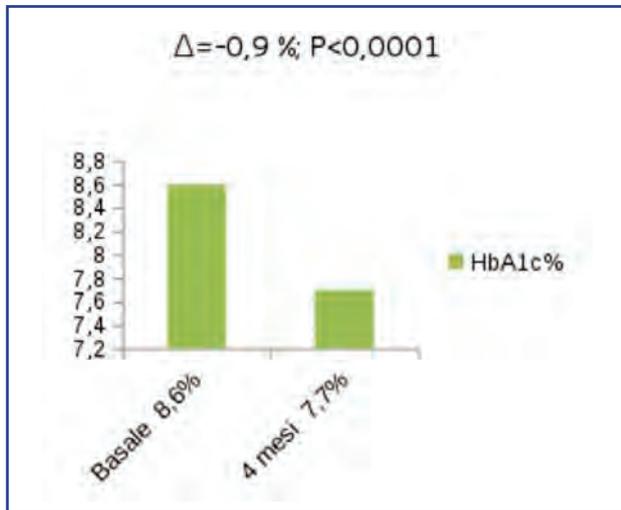


Figura 1. Riduzione di HbA1c con Liraglutide 1,2 mg.

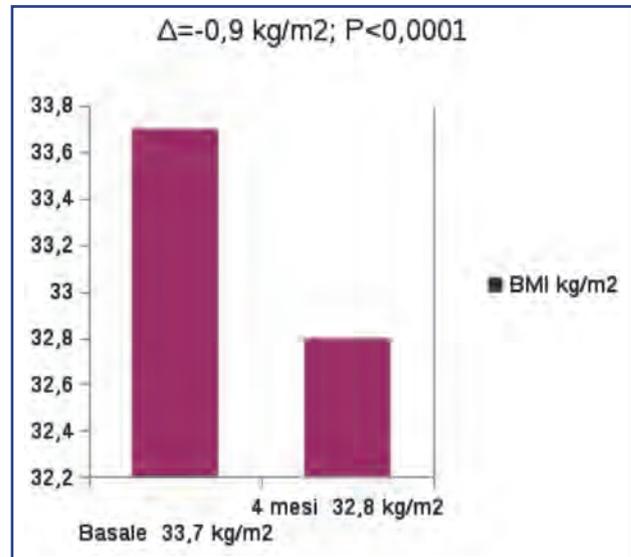


Figura 3. Riduzione del BMI con Liraglutide 1,2 mg.

1). Nel 47% dei soggetti si sono raggiunti valori di HbA1c \leq 7,5%, mentre nel 21% si è raggiunto il target indicato dalle linee guida per HbA1c $<$ 7%^(17,18). Analizzando il peso corporeo si è riscontrata riduzione in 48 soggetti su 55 (86%), passando da un valore di 95 ± 21 kg ad uno di 92 ± 19 kg, risultata statisticamente significativa ($p < 0,0001$); il calo ponderale è stato di 1-3 kg nel 45% dei casi e >3 Kg nel 41% (Figura 2). Anche il BMI è risultato significativamente ridotto ($p < 0,001$) dello 0,9%, con valori che dal $33,7 \pm 7$ riscontrati al basale, si sono attestati al $32,8 \pm 8$ (Figura 3).

La riduzione di HbA1c è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$) in tutti e tre i sottogruppi di stratificazione per BMI rispetto al basale e indipendente dal BMI di partenza: -1,1% nel gruppo in so-

prappeso (BMI $<$ 30); -0,8% nel gruppo di soggetti obesi (BMI=30-35); -0,9% nel gruppo di soggetti gravemente obesi (BMI $>$ 35); il confronto tra i delta di HbA1c tra i 3 sottogruppi non è significativo ($p > 0,05$) (Figura 4).

Correlando la riduzione di HbA1c con il calo ponderale si è visto che Liraglutide 1,2 mg/die riduce in modo significativo ($p < 0,001$) l'HbA1c indipendentemente dall'entità della riduzione di peso corporeo: in particolare si è riscontrata una diminuzione del 1,1% nel sottogruppo con maggiore riduzione di peso (>3 Kg $n=23$) e 0,9% ($p < 0,001$) in quello con riduzione compresa fra 1-3Kg ($n=25$); il confronto tra i delta di HbA1c nei 2 sottogruppi non è significativo ($p > 0,05$).

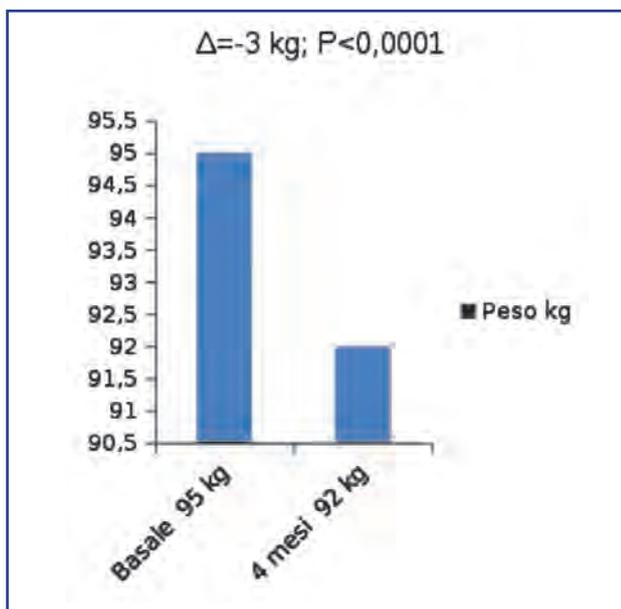


Figura 2. Riduzione del peso con Liraglutide 1,2 mg.

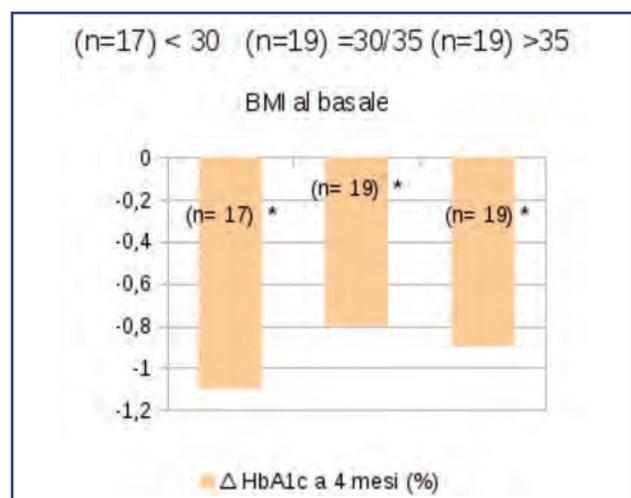


Figura 4. Riduzione dell'HbA1c in modo indipendente dalla riduzione di BMI rispetto al basale.

* $p < 0,001$ (p vs baseline significativo). p tra delta non significativo ($P=0,18$ $P=0,09$).

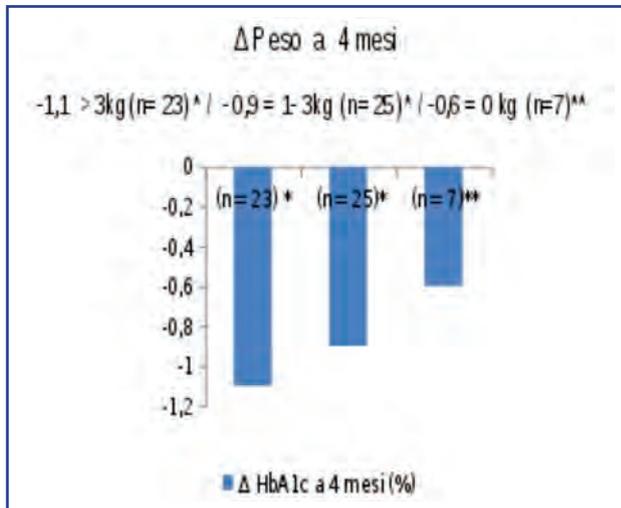


Figura 5. Riduzione dell'HbA1c in modo indipendente dall'entità della riduzione di peso corporeo rispetto al basale.

* $p < 0,001$ vs baseline; ** $p = 0,2$ vs baseline; p tra delta non significativo ($p = 0,7$); p tra delta con gruppo con peso invariato non calcolabile per la differenza di numerosità tra i campioni.

Per il sottogruppo senza variazioni ponderali si è osservata una riduzione di HbA1c (-0,6%) anche se questo non risulta statisticamente significativo ($p = 0,2$), verosimilmente a causa della ridotta dimensione del campione specifico (Figura 5).

Conclusioni

Il presente studio costituisce l'esperienza iniziale della nostra UO con l'analogo del GLP-1 Liraglutide nel primo anno dopo la sua introduzione in Italia. In quel periodo il farmaco è stato prescritto ad oltre 90 pazienti. Per 71 di questi è stato possibile raccogliere dati sufficienti; è stato studiato il gruppo più numeroso costituito da 55 soggetti mantenuti per 4 mesi ad un dosaggio di 1,2 mg/die, escludendo dall'analisi i gruppi trattati con 1,8 mg/die e con 0,6 mg/die, a causa della loro scarsa numerosità.

Come spesso si osserva quando viene introdotto un farmaco innovativo nella "vita reale", la casistica iniziale ha delle caratteristiche di maggior gravità e complessità rispetto alle popolazioni studiate nei trials clinici, sulla cui base vengono formulate le Raccomandazioni terapeutiche: nel nostro campione la durata media di malattia era di 10 anni, superiore a quella dei vari studi LEAD (7,6 anni)⁽¹⁹⁾, a conferma del fatto che i pazienti avviati alla terapia con Liraglutide erano mediamente in una fase più avanzata nella storia naturale della malattia diabetica. Infatti, il nostro campione alla rilevazione basale partiva da un valore medio di HbA1c dell'8,6%, maggiore rispetto a quello degli studi LEAD di 8,3%.

Il farmaco al dosaggio di 1,2 mg/die si è dimostrato efficace nel ridurre l'HbA1c, il peso corporeo (e conse-

guentemente il BMI) in modo statisticamente significativo rispetto ai valori basali già dopo 4 mesi di trattamento. La riduzione dell'HbA1c è risultata indipendente dal valore di BMI basale e dall'entità della riduzione di peso corporeo osservata al follow-up.

Il mantenimento del dosaggio di 1,2 mg/die nel tempo, riflette un atteggiamento prudente adottato nella "vita reale", senza necessariamente raggiungere il dosaggio massimo indicato. Questa nostra pratica riflette quanto riportato da uno studio clinico italiano, in cui su 130 pazienti il 77% a 4 mesi utilizzava ancora la dose di 1,2 mg mentre solo il 20% era arrivato all'1,8 mg⁽²⁰⁾.

Per quanto riguarda la terapia precedente all'uso di Liraglutide, il 69% dei pazienti erano trattati con Metformina, il 5% con Sulfoniluree e il rimanente 26% con una combinazione dei due farmaci. Questa distribuzione è analoga a quella descritta nel LEAD-6 e riflette le indicazioni degli algoritmi terapeutici all'epoca raccomandati dalle società Scientifiche⁽¹⁸⁾.

Il calo di HbA1c dello 0,9%, ottenuto dopo 4 mesi di terapia, è in linea con quanto si osserva con le altre terapie orali del diabete tipo 2⁽²¹⁾. Nel nostro campione il 21% dei soggetti ha raggiunto un valore target di HbA1c <7%, il 33% si è mantenuto fra 7 e 7,5% ed il 46% è rimasto su valori di HbA1c >7,5%: nello studio LEAD-6 il 54% dei pazienti ha raggiunto un valore di HbA1c <7%, ma partendo da valori iniziali migliori e presentando una durata minore di malattia. È nostro intendimento proseguire l'osservazione della coorte per verificare ulteriori miglioramenti del compenso metabolico, prevedendo anche un aumento del dosaggio a 1,8 mg/die.

Andando a valutare gli effetti sul peso corporeo, abbiamo riscontrato una riduzione media di 3 kg. È noto come il calo ponderale indotto da Liraglutide sia dose dipendente^(15,21,22), ma nel nostro campione anche il dosaggio submassimale di 1,2 mg/die produce effetti rilevanti, superiori rispetto alla media del calo di 2-3 kg di peso corporeo riportata dagli studi LEAD, peraltro ottenuto soprattutto con dosaggi di 1,8 mg/die. Risulta non semplice spiegare questa differenza di risultati sul peso anche perché non sempre nei trials vengono fornite precise indicazioni sugli aspetti educativi, che invece rappresentano parte essenziale del successo di un trattamento attuale dal team diabetologico⁽¹⁷⁾.

Il 3,7% ($n = 2$) dei pazienti ha mantenuto stabile il peso. Il risultato non è sorprendente: analizzando tutti i dati dei LEAD trials emerge un 24% dei pazienti esposti alla molecola, che ha addirittura registrato un incremento ponderale (in media di 2 kg), minore comunque rispetto a quello di 2,4 kg nel 40% dei pazienti trattati con placebo⁽²³⁾. Alla luce dei dati della letteratura e della nostra esperienza, al momento attuale non è possibile individuare criteri predittivi di successo/insuccesso sul calo ponderale (grado di obesità, livello di scompenso, ecc).

È stato riscontrato che la terapia è efficace in tutte le classi di BMI. Nel nostro campione, sono presenti 6 pazienti, 11%, con BMI <25 kg, e 15%, con BMI >40 kg/m², tra cui 3 pazienti con BMI >50. In tutti gli studi sulla Liraglutide il primo *endpoint* valutato è il calo di HbA1c e i pazienti non sono in genere suddivisi per BMI; per lo stesso motivo sono pochi gli studi su pazienti con BMI <25 kg/m². Circa le relazioni tra variazioni di BMI e HbA1c all'inizio della terapia, i nostri dati indicano che i risultati terapeutici sui due parametri sono indipendenti fra di loro, in accordo con i dati della letteratura, sebbene ottenuti con dosaggio di Liraglutide di 1,8 mg⁽²⁴⁾.

In conclusione, i limiti di questo studio sono rappresentati dal fatto che si tratta di un'osservazione retrospettiva e dalla mancanza di dati sufficientemente numerosi su sottogruppi in trattamento a basso dosaggio o a dosaggio massimo, così come su grandi obesi e su soggetti normopeso o sui *non responders* alla terapia.

Risulta confermata comunque l'efficacia, in termini di riduzione di HbA1c e di peso corporeo, fra loro indipendenti, della Liraglutide in un *setting* di pazienti della "vita reale", con una durata di malattia maggiore e un livello di compenso peggiore rispetto alle casistiche di quelli dei LEAD *trials*.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT Il diabete in Italia 24 settembre 2012. <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.
2. The Global Burden | International Diabetes Federation. www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden?
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352: 837-853, 1998.
4. David M. Nathan, John B. Buse, Mayer B. Davidson. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1): 193-203, 2009.
5. Laurie L. Baggio and Daniel J. Drucker Biology of Incretins: GLP-1 and GIP *Gastroenterology* 132: 2131-2157, 2007.
6. Daniel J Drucker, Michael A Nauck The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes *Lancet* 368: 1696-705, 2006.
7. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A Meta-Analysis of the Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) Amide on Ad Libitum Energy Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86(9): 4382-4389, 2001.
8. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 359: 824-830, 2002.
9. Flint A, Raben A, Ersbüll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity *International Journal of Obesity* 25: 781-92, 2001.
10. Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 *Am J Physiol* 276: R1541-4, 1999.
11. Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ, Hayes MR. Peripheral and Central GLP-1 Receptor Populations Mediate the Anorectic Effects of Peripherally Administered GLP-1 Receptor Agonists, Liraglutide and Exendin-4. *Endocrinology* 152(8): 3103-3112, 2011.
12. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen ME, Kapitza C, Doran S, Jax T, Zdravkovic M, Chapman IM. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 97(2): 258-66, 2012.
13. Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia* 55: 1856-68, 2012.
14. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 43: 1664-9, 2000.
15. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiridemonotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473-481, 2009.
16. Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide - overview of the preclinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 13: 207-220, 2011.
17. AMD SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf.
18. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes - 2006. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diab Care* 31: S61-S78, 2008.
19. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on BodyWeight: A Meta-Analysis. Hindawi Publishing Corporation. *Experimental Diab Res*, Article ID 672658, 2012.
20. Ponzani P, Corsi A. Incretin based terapie in clinical practice: from efficacy to effectiveness. Focus on Liraglutide *Minerva Endocrinol* 37(1): 1-8, 2012.
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 29(8): 1963-1972, 2006.
22. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344: d7771, 2012.
23. Nauck MD, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diab Care* 32: 84-90, 2009.
24. Schmidt WE, Gough S, Madsbad NS et al. Liraglutide, a human GLP-1 analogue, lowers HbA1c independent of weight loss. *Diabetologia* 52: S289, 2009.

Indice e carico glicemico nel trattamento del diabetico in sovrappeso/obeso



A. Botta, C.M.C. Tufano, B. Marrocoli, A. Vitale
amodiobotta@libero.it

U.O. Dietologia, Nutrizione Clinica e Malattie Metaboliche, A.O.R.N. S. Giuseppe Moscati, Avellino

Parole chiave: Indice glicemico, Carico glicemico, Conta dei carboidrati

Key words: Glycemic index, Glycemic load, Carbocounting

Il Giornale di AMD, 2013; 16:344-347

Riassunto

Obiettivo dello studio è stato di confrontare il compenso glico-metabolico e le variazioni ponderali ottenute dopo aver seguito tre differenti diete: una standard, una caratterizzata da alimenti con indice glicemico basso ($GI < 80$) ed una dieta con un carico glicemico massimo di 50 per pasto e massimo di 150 per giornata alimentare in un campione di 75 pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Solo 55 pazienti concludevano lo studio.

I risultati evidenziano un vantaggio nei pazienti che seguivano la dieta a basso indice glicemico; ma i pazienti che seguivano la dieta con carico glicemico prefissato mostravano nei confronti degli altri due gruppi una significativa riduzione dell'Emoglobina glicosilata e del BMI.

La scelta di alimenti a basso indice glicemico è utile ma non è il fattore più importante: è soprattutto il carico glicemico del singolo pasto l'elemento più determinante nel migliorare la glicemia post-prandiale ed il compenso glicometabolico misurato con l'HbA1c.

Summary

Aim of this study was to compare in 75 type 2 diabetes mellitus patients treated with oral hypoglycemic agents the glyco-metabolic control and body weight changes obtained after following three different diets: a standard one, a structured one according to the AMD-SID guidelines, and a third diet characterized by foods with a low glycemic index and glycemic load respectively up to 50 per meal (GI) and 150 for (GL) per day. Only 55 patients concluded the study.

The results show a benefit of glucose control in patients who followed the diet with low glycemic index, but patients who followed the low glycemic load diet showed a significant reduction of glycosylated Haemoglobin and BMI vs the other two diets.

The choice of foods with a low glycemic index is useful but not the most important factor, whereas our study demonstrates that especially the glycemic load of the meal is the single most crucial element in improving postprandial blood glucose and metabolic control measured by HbA1c.

Introduzione

La Terapia Medica Nutrizionale (TMN) nell'ambito delle modifiche dello stile di vita è un presidio fondamentale nella cura del paziente con diabete mellito. Gli obiettivi della Terapia Nutrizionale del Diabete sono: ottimizzare la glicemia, controllare tutti i fattori di rischio cardiovascolare, prevenire e trattare le complicanze croniche, migliorare lo stile di vita con scelte alimentari corrette, tener conto delle necessità nutrizionali individuali e delle preferenze culturali del paziente⁽¹⁾. Vari approcci dietetici sono stati proposti, differenti per apporto e ripartizione delle calorie e dei nutrienti. Ovviamente una particolare attenzione è stata da sempre rivolta all'intake dei carboidrati (CHO).

Infatti la quantità ed il tipo di CHO ingeriti sono il principale determinante della glicemia postprandiale. Non ci sono, però, evidenze scientifiche che permettano di consigliare una quantità ideale di CHO a tutti i pazienti diabetici ma l'intervento dietetico va personalizzato in riferimento al peso corporeo, alle complicanze in atto nonché a comorbidità associate. Gli alimenti sono caratterizzati da un differente contenuto di CHO ma alimenti contenenti la stessa quantità di carboidrati e di fibre determinano risposte glicemiche differenti. La risposta glicemica agli alimenti è influenzata sia dalla quantità che dalla qualità dei carboidrati. Per valutare la risposta glicemica dell'alimento è stato introdotto l'Indice Glicemico (IG) definito come "l'area incrementale della glicemia dopo ingestione di 50 g di carboidrati disponibili, espressa come percentuale dell'area corrispondente ottenuta dopo l'assunzione di un alimento di riferimento (in genere glucosio o pane bianco)". È stato in tal senso definito un indice glicemico (*glycemic index, GI*) specifico per ogni alimento espressione della risposta glicemica indotta, nello stesso soggetto, da una definita quantità di carboidrati di un singolo alimento in rapporto a un'equivalente quantità di carboidrati proveniente da un alimento standard⁽²⁾.

In pratica si calcola l'area sottesa dalla curva glicemica (2 ore) ottenuta dopo assunzione di un alimento testato/area sottesa dalla curva glicemica ottenuta dopo assunzione della stessa quantità di carboidrati contenuti in un alimento di controllo (glucosio o pane bianco) $\times 100$. Il *GI* è quindi un indice di qualità dei carboidrati. Numerosi studi hanno però dimostrato che è altrettanto importante anche la quantità di CHO assunti⁽³⁾. Per tale motivo è stato proposto un ulteriore indice, denominato "carico glicemico (*glycemic load, GL*)" che rappresenta il prodotto dell'indice glicemico medio della dieta giornaliera per la quantità totale di carboidrati consumati in una giornata. Il carico glicemico viene calcolato come "quantità di carboidrati contenuti in una porzione dell'alimento moltiplicato per l'IG dell'alimento stesso e diviso 100", e permette di confrontare l'effetto sulla risposta glicemica di porzioni equivalenti di alimenti diversi: quanto più basso è il carico glicemico minore sarà l'effetto sulla glicemia di quella porzione di alimento. Il calcolo del Carico Glicemico del singolo alimento si ottiene secondo la seguente formula: $GL = \text{Indice glicemico Alimento} \times \text{gr di CHO} / 100$ mentre il calcolo del Carico Glicemico di un pasto: $GL = \text{Indice Glicemico medio} \times \text{quantità CHO assunti}$. Il *GL* è quindi un indice sia di qualità che di quantità dei carboidrati ed ha lo scopo di valutare l'intake complessivo dell'apporto dei CHO sulla glicemia.

Obiettivo dello studio è stato di confrontare il compenso glico-metabolico e le variazioni ponderali ottenute dopo aver seguito tre differenti diete: una standard, una caratterizzata da alimenti con indice glicemico basso ($IG \leq 80$) ed una dieta con un carico glicemico massimo di 50 per pasto e di 150 per giornata alimentare.

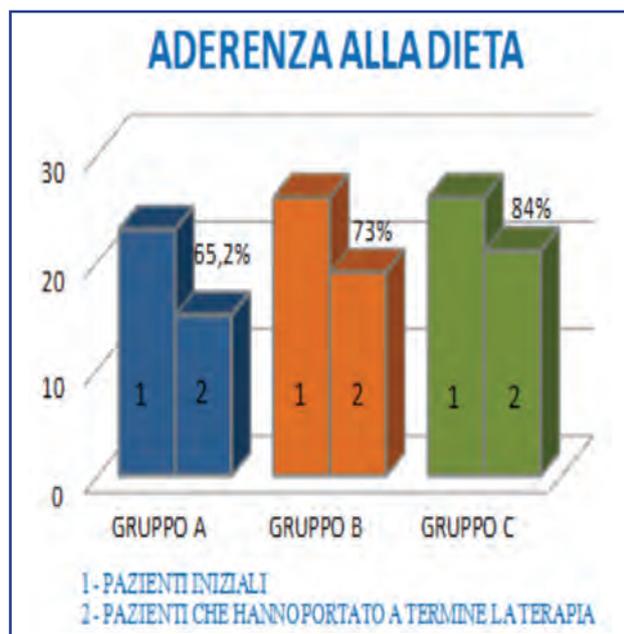


Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno terminato lo studio.

Casistica e metodi

Sono stati selezionati 75 pazienti con diabete mellito tipo 2 con vari gradi di sovrappeso /obesità in trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Criteri di inclusione sono stati: diabete mellito tipo 2 con $HbA1c < 8.5\%$, vari gradi di sovrappeso o obesità ed assenza di scompenso cardiaco, nefropatia ed epatopatia.

Ad un gruppo di pazienti (Gruppo A, 11 donne e 13 uomini, età media 59 ± 8 , BMI 29.2 ± 3.1) veniva prescritta una dieta ipocalorica (dieta A, 1500-1600 kcal / die P: 12-15%, L 30%, CHO 55%, fibre 25-30 g con lista di scambio tra tutti gli alimenti compilata secondo le indicazioni SID-AMD)⁽⁴⁾. Ad un secondo gruppo (Gruppo B, 15 donne e 11 uomini, età media 60 ± 6.1 , BMI 30.4 ± 5) veniva prescritta una dieta di 1500-1600 kcal (12-15% proteine, 30% lipidi) a basso indice glicemico; in pratica gli alimenti consigliati e la lista di scelta per lo scambio avevano un Indice Glicemico < 80 ; in questa dieta (dieta B) veniva proposto uno schema di 3 pasti in cui si indicavano le porzioni degli alimenti concessi equivalenti per calorie: i pazienti erano liberi di scambiare gli alimenti proposti. Ad un terzo gruppo di pazienti (gruppo C, 18 donne e 7 uomini, età media 59 ± 6.1 , BMI 31.2 ± 3) veniva prescritta una dieta da 1500-1600 Kcal (12%-15% proteine, 30% lipidi); i pasti erano prefissati con un carico glicemico < 50 ; in pratica i pazienti potevano scegliere tra un elenco di pasti il cui carico glicemico era < 50 e quindi con un carico glicemico massimo giornaliero di 150 essendo tre i pasti da dover consumare; i pasti proposti, ben definiti per peso o indicati in riferimento a comuni utensili di cucina, erano suddivisi per colazione, pranzo e cena: in pratica un elenco di pasti a carico glicemico controllato. Le tabelle utilizzate sono quelle dell'Indice Glicemico e del Carico Glicemico proposte da Fiona S. Atkinson ed al. nel 2008⁽⁵⁾.

I pazienti sono stati invitati a ritornare ogni 6 settimane per 6 mesi; ad ogni controllo avevano un colloquio con le Dietiste. Eseguita a tre mesi ed a sei mesi comuni indagini di laboratorio (glicemia, colesterolemia, trigliceridemia, HDL-Col, uricemia, azotemia, creatinemia, $HbA1c$, etc.) ed un diario alimentare di quattro giorni (compreso un giorno festivo) per la verifica dell'adesione alla dieta prescritta; i diari venivano valutati con un punteggio da 1 a 10. Ai fini della valutazione statistica del presente studio erano valutati i pazienti che dopo sei mesi mostravano un'adesione con un punteggio ≥ 7 .

Risultati

In riferimento alla valutazione ottenuta dall'esame dei diari alimentari sono stati ammessi alla valutazione statistica 55 pazienti: 15 per il gruppo A (65.2%), 19 per il gruppo B (73%) e 21 per il gruppo C (84%) (Fi-

Tabella 1. Variazione del BMI (kg/m²) nei pazienti all'arruolamento, a 3 mesi ed alla fine dello studio.

BMI	Arruolamento	3 mesi	6 mesi
Gruppo A n. 15	29.2 ± 3.1	28.5 ± 2.1	27.6 ± 4.1
Gruppo B n. 19	30.2 ± 4.5	29.6 ± 5.3	28.2 ± 3.9
Gruppo C n. 21	31.2 ± 2.5	29.4 ± 2.0	27.12 ± 3.1*

*p <0.001

gura 1). Non si osservavano a 3 mesi differenze statisticamente significative tra i tre gruppi nella riduzione ponderale; a 6 mesi il gruppo C mostrava una riduzione del BMI (-4.1, p<0.01) rispetto al gruppo A (-1.7) e il gruppo B (-2.2) (Tabella 1, Figura 2). Le variazioni delle misurazioni della circonferenza vita erano sovrapponibili tra i tre gruppi. L'Emoglobina Glicosilata (HbA1c) mostrava un maggior decremento nel gruppo C sia a 3 mesi che a 6 mesi (-0.3%, -0.8%) rispetto al Gruppo A (-0.1%, 0.2%) ed il gruppo B (-0.3%, -0.4%) (Tabella 2, Figura 3).

Conclusioni

L'aderenza alla dieta è uno degli aspetti più critici della cura del diabete. Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, preferibilmente da un dietologo o da un dietista esperto inseriti nel team diabetologico, una Terapia Medica Nutrizionale individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici. Un approccio multispecialistico è necessario per integrare la Terapia Medica Nutrizionale ovviamente in un più complessivo programma terapeutico. La consulenza dietologica delle persone con alterazioni glicemiche o diabete deve tenere in considerazione le esigenze personali, la disponibilità ai cambiamenti, i

Tabella 2. Variazione dell'HbA1c (%) nei pazienti all'arruolamento, a 3 mesi ed alla fine dello studio.

HbA1c%	Arruolamento	3 mesi	6 mesi
Gruppo A n. 15	7.9 ± 0.7	7.7 ± 1.7	7.7 ± 0.8
Gruppo B n. 19	7.8 ± 0.6	7.5 ± 1.1	7.4 ± 1.1
Gruppo C n. 21	8.1 ± 1.9	7.8 ± 1.1	7.3 ± 1.1*

*p <0.001

target metabolici, il tipo di diabete, il tipo di trattamento ipoglicemizzante, il livello di attività fisica, lo stile di vita e ed eventuali complicanze già presenti. L'approccio nutrizionale basato sulla dieta prescrittiva personalizzata è utile a convincere il paziente che non è necessario stravolgere le sue abitudini, ma che deve fare alcune variazioni al modo abituale di mangiare per migliorare il controllo della glicemia. È un approccio semplice, utile sul lungo periodo se i pazienti hanno abitudini alimentari molto costanti. Per consentire una più facile aderenza, la compilazione di una dieta personalizzata è integrata da un'approccio nutrizionale basato sulle liste di scambio che può essere utilizzato nelle persone con diabete di tipo 2. Il loro uso aiuta i pazienti ad essere costanti nell'assunzione dei vari principi nutritivi salvaguardando la necessaria varietà e flessibilità dell'alimentazione.

Il concetto di scambio di cibi differenti è stato per la prima volta sviluppato dall'American Dietetic Association nel 1950 con lo scopo di creare uno strumento educativo che potesse fornire uniformità nella assunzione dei principi nutritivi includendo nel piano alimentare la più ampia varietà di alimenti. Questo studio ha applicato liste di scambio differenti ed in particolare diverse per contenuto calorico (gruppo A), per indice glicemico (gruppo B) e per carico glicemico (gruppo C); nella lista di scambio "per carico glicemico" venivano associati più alimenti al fine di definire un pasto completo e molto aderente alla vita reale tenendo conto

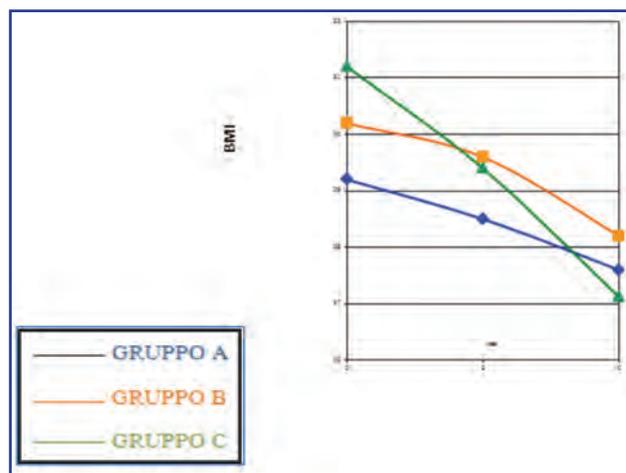


Figura 2. Andamento del BMI (kg/m²) nel corso dello studio nei tre gruppi di pazienti.

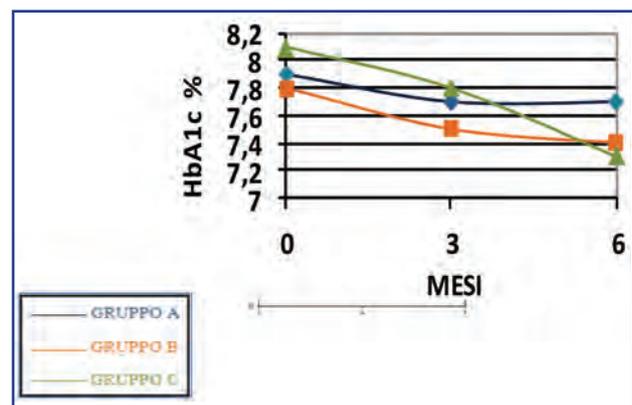


Figura 3. Andamento dell'HbA1c (%) nel corso dello studio nei tre gruppi di pazienti.

delle abitudini alimentari. A nostro modo di vedere si facilita così l'adesione nel lungo termine. Infatti si segnala un drop-out minore dei pazienti che seguivano la dieta C e solo il 20% dei pazienti del gruppo C non ha completato lo studio rispetto al 45% ed al 35% dei gruppi A e B. Comunque tutti i pazienti hanno presentato un miglioramento sia sul peso corporeo che sul compenso glicometabolico. Il processo educativo è semplice e non impegna più di 2 ore nei sei mesi. Il conteggio delle calorie permette al paziente di sviluppare abilità e conoscenze nella gestione dell'alimentazione in modo da far fronte a "trasgressioni" occasionali, costruire sane abitudini alimentari e ridurre il peso corporeo. Il metodo della lista di scambio basata sull'indice glicemico è stato un ulteriore passo in avanti nel migliorare in particolare la risposta glicemica, anche se è da registrare la sua variabilità inter e intra individuale⁽⁵⁾. I dati del nostro studio confermano l'utilità dell'indice glicemico nell'elaborazione della dieta⁽⁶⁾. La scelta di alimenti a basso indice glicemico non è comunque il fattore più importante: è soprattutto il carico glicemico del singolo pasto l'elemento determinante nel migliorare la glicemia post-prandiale ed il compenso glicometabolico misurato con l'HbA1c⁽⁷⁾.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. La terapia medica nutrizionale. Gruppo di studio interassociativo AMD-SID-ADI 2013 http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf.
2. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a Low Glycemic Index or a High-Cereal Fiber Diet on Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 300: 2742-53, 2008.
3. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load diets for diabetes mellitus. *Cochrane Systemic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD006296. DOI, 2009: 10.1002/14651858.CD006296.pub2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 32: S13 S61, 2009.
4. AMD, SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Ed. Infomedica, Torino 2010 http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf.
5. Fiona S. Atkinsons, Kaye Foster-Powell, Jennie C. Brand-Miller. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: *Diabetes Care* 31: 2281-2283, 2008.
6. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low glycaemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 26: 2261-67, 2003.
7. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD006296. DOI, 2009: 10.1002/14651858. CD006296.pub2. Pub. John Wiley & Sons, Ltd. NY.



Il pronto soccorso quale osservatorio di eventi avversi da farmaci: l'ipoglicemia da insulina



A. Villa¹, A. Boschiero¹, P. Morpurgo², B. Penzo¹
antonio.villa@fbf.milano.it

¹ U.O. Medicina d'Urgenza; ² S.S. Diabetologia - A.O. Fatebenefratelli, Milano

Parole chiave: Insulina, Ipoglicemia, Eventi avversi, Pronto Soccorso

Key words: Insulin, Hypoglycemia, Adverse events, Emergency Department

Il Giornale di AMD, 2013; 16:348-351

Riassunto

Precedenti studi hanno dimostrato che pazienti con ipoglicemia potevano essere trattati a domicilio senza trasporto in Pronto Soccorso (PS). Presentiamo i dati relativi a ipoglicemia da insulina osservati in PS.

Materiale e metodi. Abbiamo registrato 139 casi, riportando ora di arrivo e di dimissione, glicemia all'arrivo e durante la permanenza in PS, modalità di dimissione. Una glicemia > 95 mg/dl era considerata criterio sicuro per la dimissione.

Risultati. Età media 63±19 anni, 60% maschi. Dopo appropriata terapia e tempo mediano di permanenza in PS di circa 4 ore, 21 pazienti (15%) venivano ricoverati, 34 (25%) hanno rifiutato l'osservazione o la proposta di ricovero e 84 (60%) sono stati dimessi (27%) entro 4 ore dall'accesso. Non vi erano differenze fra i vari trattamenti insulinici. Nei pazienti trattenuti in osservazione in PS la glicemia è stata più volte ricontrollata e nel 20% dei casi, nelle ore successive sono stati osservati 3 tipi di eventi:

1 - transitoria risalita della glicemia (non >95 mg/dl) con una ricaduta a bassi valori

2 - costante salita della glicemia senza raggiungere nelle ore di osservazione valori superiori a 95 mg/dl

3 - soddisfacente risalita della glicemia (>95 mg/dl) con una ricaduta a valori di ipoglicemia.

Conclusioni. I nostri dati mostrano che la maggior parte dei pazienti con crisi ipoglicemiche possono essere dimessi dopo appropriata terapia, però dopo un tempo di osservazione prolungato. L'insorgenza di eventi quali persistente ipoglicemia o ricaduta dei livelli di glicemia durante la permanenza in PS giustifica un atteggiamento prudenziale nei confronti di questi pazienti.

Summary

Many patients with uncomplicated hypoglycaemia events are successfully treated by emergency medical technician-paramedics without transport to the Emergency Department (ED). We present data from an observatory register in ED related to insulin-induced hypoglycemia.

Material and methods. We recorded 139 cases, showing time of arrival and discharge, blood glucose on arrival and during the stay in ED, mode of discharge. A blood glucose > 95 mg/dl was considered reliable criterion for discharge.

Results. Mean age 63±19 years, 60% males. After appropriate therapy, and median time in ED about 4 hours, 21 patients (15%) were hospitalized, 34 (25%) refused the observation or proposal of hospitalization and 84 (60%) were discharged (27% within 4 hours). There were no differences between the various insulin treatment. In patients kept under observation in the ED the blood glucose sample has been repeatedly rechecked and in 20% of cases were observed 3 types of events:

1 - transient rise of the glycaemia (not > 95 mg/dl) with a relapse at low values;

2 - steady rise of glycaemia without reaching during the time of observation values greater than 95 mg/dl;

3 - slow rising of blood glucose (> 95 mg/dl) with a relapse to hypoglycemic values.

Conclusions. Our data show that the majority of patients with hypoglycemic crisis may be discharged after appropriate therapy, however, after a prolonged period of observation. The occurrence of events such as persistent hypoglycemia justifies a more prudent approach towards these patients.

Introduzione

L'ipoglicemia è un evento relativamente comune nei pazienti diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2⁽¹⁾ ed è un fattore limitante nel corretto trattamento ipoglicemizzante⁽²⁾.

Dal 34 al 69% dei pazienti con crisi ipoglicemica viene rifiutato il trasporto in Pronto Soccorso (PS) dopo essere stati assistiti dal personale paramedico⁽³⁾; precedenti studi hanno evidenziato che molti pazienti con evento ipoglicemico non complicato possono essere trattati da paramedici senza trasporto in PS⁽³⁻¹⁴⁾. Al momento in Italia, l'organizzazione del Servizio di

Emergenza non consente un simile approccio alla crisi ipoglicemica.

Inoltre il PS è un osservatorio privilegiato per il monitoraggio di eventi e reazioni avverse da farmaci (ADE). Dal giugno 2006 è in corso un progetto multicentrico finanziato dalla Regione Lombardia (MERA-FaPS - Monitoraggio Epidemiologico di Reazioni ed Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso) il cui obiettivo primario è quello di analizzare gli accessi al PS attribuibili ad ADE (alla prima fase del progetto hanno partecipato 8 Aziende Ospedaliere lombarde con 15 PS e dal 2009 il progetto ha coinvolto 16 Aziende con 33 PS).

Presentiamo parte dei dati di tale registro, relativi ad ADE secondarie a terapia insulinica.

Materiale e metodi

Dall'ottobre 2006 al dicembre 2012 abbiamo registrato tutti i casi giunti nel PS del nostro Ospedale per un'ipoglicemia sintomatica da insulina; l'ipoglicemia era definita con un livello serico di concentrazione di glucosio ≤ 70 mg/dl⁽¹⁵⁾. Abbiamo registrato dati anagrafici, ora di arrivo e di dimissione, terapia antidiabetica, glicemia all'arrivo [tramite glucometro (Bayer - Breeze2®) opportunamente tarato periodicamente] e durante la permanenza in PS, trattamento dell'evento ipoglicemico, modalità di dimissione dal PS (ricovero in reparto, rifiuto ricovero o dimissione).

Una glicemia > 95 mg/dl era considerata criterio sicuro per la dimissione del paziente⁽⁹⁾.

Risultati

Abbiamo registrato 139 casi [età media 63 ± 19 anni; 84 maschi (60%) e 55 femmine (40%)]. Il campione rappresenta il 6% degli ADE registrati e il 20% degli ADE gravi.

Il valore medio di glicemia all'arrivo in PS era di 39.2 ± 13.1 mg/dl, il valore mediano era 40 mg/dl (min 10 mg/dl; max 70 mg/dl).

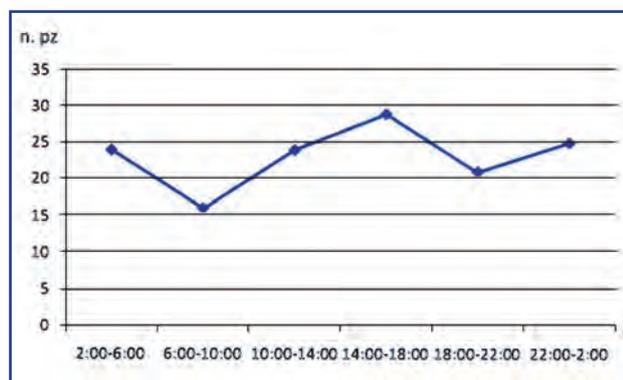


Figura 1. Distribuzione degli eventi ipoglicemici per fascia oraria.

La distribuzione degli eventi ipoglicemici per fascia oraria è mostrata in figura 1. La maggior parte degli episodi veniva registrata nelle ore pomeridiane (dalle ore 14 alle ore 18) con un secondo picco nelle prime ore della notte (dalle 22 alle 2).

Dopo appropriata terapia (infusione in 1-3 minuti di 50-60 ml di glucosio al 33% seguita da infusione continua di glucosata al 10%, sulla base dei controlli con glucometro) e tempo mediano di permanenza in PS di circa 4 ore, 21 pazienti (15%) venivano ricoverati, 34 (25%) hanno rifiutato l'osservazione o la proposta di ricovero e 84 (60%) sono stati dimessi (27% entro 4 ore). Non vi erano differenze significative di tempo medio di permanenza in PS fra i pazienti ricoverati e quelli dimessi.

Due dei pazienti ricoverati sono deceduti durante la degenza: un uomo di 82 anni a causa di un soprag-

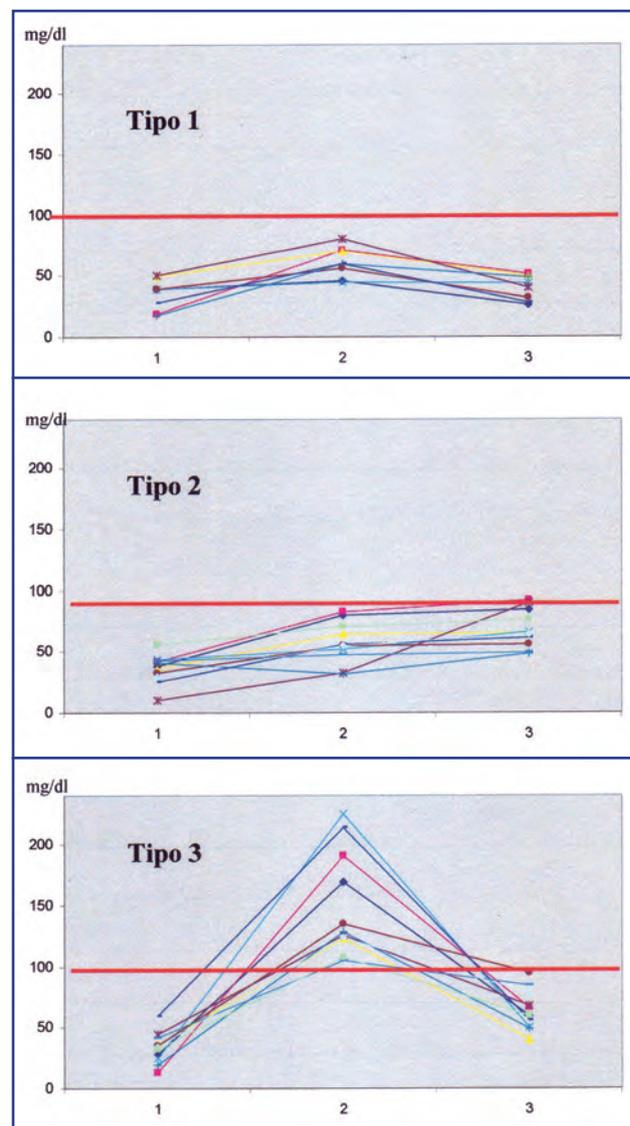


Figura 2. Tre tipologie di eventi nei pazienti trattenuti in osservazione in PS (vd. testo).

giunto scompenso cardiaco acuto e una donna di 64 anni per sepsi da *E. Coli*.

I pazienti in trattamento con insulina ad azione rapida erano 57 (41%), quelli in trattamento misto (a rapida o lunga durata d'azione) erano 82 (59%). Non vi erano differenze fra i gruppi di pazienti ricoverati o quelli dimessi in relazione ai diversi trattamenti insulinici.

Nei pazienti trattenuti in osservazione in PS la glicemia è stata più volte ricontrollata. Malgrado un trattamento appropriato, nel 20% di questi pazienti, nelle ore successive sono stati osservati 3 tipi di eventi (Figura 2):

1 - una transitoria risalita della glicemia (senza però raggiungere il valore di 95 mg/dl) con una successiva ricaduta a bassi valori

2 - una lenta e costante salita della glicemia senza però raggiungere nelle ore di osservazione valori superiori a 95 mg/dl

3 - una soddisfacente risalita della glicemia (>95 mg/dl) con però una ricaduta nelle ore successive a valori di ipoglicemia.

Discussione e conclusioni

L'ipoglicemia è la più comune alterazione metabolica che il paziente diabetico deve affrontare. L'incidenza di una severa ipoglicemia varia da 0.038 a 3.1 episodi per paziente per anno in soggetti con diabete di tipo 1⁽¹⁶⁾. In uno studio olandese è stato osservato che l'incidenza di ospedalizzazione correlata a reazione avversa a trattamento insulinico è del 4.4% in 12,249 ospedalizzazioni totali⁽¹⁷⁾; i nostri dati mostrano che tale evento corrisponde al 6% degli ADE registrati nel nostro PS.

L'episodio ipoglicemico si è verificato maggiormente nelle ore diurne (fra le ore 14 e le 18) e nelle prime ore della notte (fra le ore 22 e le 02), così come riportato in altre casistiche^(14,16,18).

La maggior parte dei pazienti tradizionalmente sono trasportati in ospedale, ma esperienze locali hanno mostrato che molti pazienti rifiutano il trasporto dopo essere stati trattati con glucosio^(9,12). È stato quindi ipotizzato che possa non essere necessario il trasporto in ospedale in alcuni pazienti con ipoglicemia che corrispondano a criteri definiti, in relazione al numero di eventi ricorrenti di ipoglicemia nella storia del paziente, allo stato sociale o alla presenza di familiari in grado di assistere il paziente nelle ore immediatamente successive all'episodio, al grado di alterazione mentale durante la crisi^(11,14,16).

I nostri dati mostrano che il 60% dei pazienti con crisi ipoglicemiche da insulina possono essere dimessi dopo appropriata terapia, però dopo un tempo di osservazione prolungato.

L'osservazione di eventi quali persistente bassa glicemia, o lenta risalita della glicemia o una ricaduta a

livelli di ipoglicemia durante la permanenza in PS giustifica un atteggiamento prudenziale nei confronti di questi pazienti.

Crediamo pertanto che un periodo di osservazione di 45 minuti, come riportato da Lerner e coll.⁽⁹⁾, sia troppo breve. Nel nostro studio infatti, abbiamo osservato 27% di eventi (come persistente bassa glicemia, o lenta risalita della glicemia dopo trattamento o una caduta a livelli di ipoglicemia) nelle ore successive di osservazione del paziente. Questi episodi giustificano un comportamento più prudenziale. Dimettere il paziente in breve tempo dopo una crisi ipoglicemica potrebbe essere pericoloso per il rischio di una nuova ipoglicemia. Riteniamo pertanto più razionale trattenere il paziente in PS e continuare l'osservazione per alcune ore, così come dimostrato da alcuni autori⁽¹⁹⁾.

Poiché il nostro è uno studio retrospettivo con dati estratti da registro non è stato possibile risalire alle cause presuntive dell'evento ipoglicemico di ogni paziente (errore di comportamento alimentare, attività fisica eccessiva, errata somministrazione del farmaco o eventuali comorbilità). In futuro, essendo il paziente con diabete gestito in maniera integrata tra i vari livelli assistenziali, sarà utile inserire nel protocollo di approccio all'ipoglicemia una valutazione delle sue cause da condividere con il curante e/o con il CAD di riferimento. Ciò consentirebbe di considerare in PS protocolli terapeutici o tipologia del percorso decisionale differenziati allo scopo di prevenire ulteriori episodi futuri.

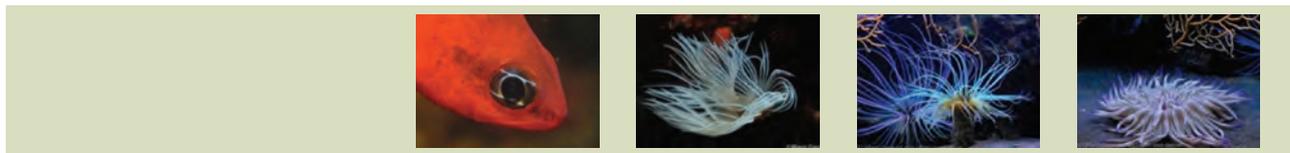
Il PS quale osservatorio privilegiato di dati di farmacovigilanza ci ha consentito di valutare meglio il fenomeno considerandone il peso in termini di gravità e le soluzioni assistenziali in PS nell'ottica di garantire una maggiore sicurezza nel paziente con crisi ipoglicemica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 24: 115-21, 2006.
2. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45: 937-48, 2002.
3. Socransky SJ, Pirrallo RG, Rubin JM. Out-of-hospital treatment of hypoglycaemia: refusal of transport and patient outcome. *Acad Emerg Med* 5: 1080-5, 1998.
4. Mechem CC, Kreshak AA, Barger J, Shofer SF. The short-term outcome of hypoglycemic diabetic patients who refuse ambulance transport after out-of-hospital therapy. *Acad Emerg Med* 5: 768-72, 1998.
5. Anderson S, Hogskilde PD, Wetterslev J, et al. Appropriateness of leaving emergency medical service treated hypoglycaemic patients at home: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 464-8, 2002.
6. Carter AJ, Keane PS, Dreyer JF. Transport refusal by hypoglycemic patients after on-scene intravenous dextrose. *Acad Emerg Med* 9: 855-7, 2002.

7. Cain F, Ackroyd-Stolarz S, Alexiadis P, Murray D. Prehospital hypoglycaemia: the safety of not transporting treated patients. *Prehosp Emerg Care* 7: 458-65, 2003.
8. Holstein A, Plaschke A, Vogel MY, Egberts EH. Prehospital management of diabetics emergencies - a population-based intervention study. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 610-5, 2003.
9. Lerner EB, Billittier AJ, Lance DR, Janicke DM, Teuscher JA. Can paramedics safely treat and discharge hypoglycemic patients in the field? *Am J Emerg Med* 21: 115-20, 2003.
10. Roberts K, Smith A. Outcome of diabetic patients treated in the prehospital arena after a hypoglycaemic episode, and an exploration of treat and release protocols: a review of the literature. *Emerg Med J* 20: 274-6, 2003.
11. Mattila EM, Kuisma J, Sund KP, Voipio-Pulkki LM. Out-of-hospital hypoglycaemia is safely and cost-effectively treated by paramedics. *Eur J Emerg Med* 11: 70-4, 2004.
12. Steinmetz J, Nielsen SL, Rasmussen LS. Hypoglycaemia in patients with diabetes: do they prefer prehospital treatment or admission to hospital? *Eur J Emerg Med* 13: 319-20, 2006.
13. Strote J, Simons R, Eisenberg M. Emergency medical technician treatment of hypoglycaemia without transport. *Am J Emerg Med* 26: 291-5, 2008.
14. Khunti K, Fisher H, Paul S, Iqbal M, Davies MJ, Siriwardena AN. Severe hypoglycaemia requiring emergency medical assistance by ambulance services in the East Midlands: a retrospective study. *Prim Care Diabetes*. doi: 10.1016/j.pcd.2013.01.001. (Epub ahead of print), 2013.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care* 35: S1-63, 2012.
16. Krnacova V, Kubena A, Macek K, Bezdek M, Smahelova A, Vicek J. Severe hypoglycaemia requiring the assistance of emergency medical services - frequency, causes and symptoms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 156: 271-7, 2012.
17. van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations. A Nationwide Study in the Netherlands. *Drug Safety* 29: 161-8, 2006.
18. Chico A, Vidal-Rios P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26: 1153-7, 2003.
19. Goh HK, Chew DEK, Miranda IG, Tan L, Lim GH. 24-hour observational ward management of diabetic patients presenting with hypoglycaemia: a prospective observational study. *Emerg Med J* 26: 719-23, 2009.



L'aggiunta della liraglutide alla terapia insulinica migliora il controllo glicemico, riduce il peso corporeo ed il fabbisogno insulinico nei diabetici tipo 2 obesi



A. Maioli Castriota Scanderbech
antonio.maioli@ospedalesancarulo.it

U.O.D. di Diabetologia, A.O.R. San Carlo, Potenza

Parole chiave: Liraglutide, Obesità addominale, Terapia insulinica, Riduzione di peso

Key words: Liraglutide, Abdominal obesity, Insulin therapy, Body weight reduction

Il Giornale di AMD, 2013; 16:352-354

Riassunto

Abbiamo voluto verificare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta della Liraglutide alla terapia insulinica in corso in un gruppo di pazienti affetti da DM T2 con obesità addominale in cattivo controllo glico-metabolico. A tale scopo sono stati selezionati 84 pazienti di cui un gruppo in trattamento con insulina a cui veniva aggiunta la Liraglutide ed un secondo gruppo che invece continuava la sola terapia insulinica, titolando la dose necessaria al raggiungimento del controllo glicemico. L'osservazione è durata 12 settimane. All'inizio ed al termine dello studio sono stati controllati i valori di emoglobina glicata (HbA1c), i valori di glicemia a digiuno e post-prandiali, la dose totale di insulina utilizzata, il peso corporeo, la circonferenza vita, gli episodi di ipoglicemia e gli eventi avversi. L'aggiunta della Liraglutide ai pazienti diabetici tipo 2 obesi insulinotrattati ha migliorato il controllo glicemico richiedendo minore fabbisogno insulinico con riduzione degli eventi ipoglicemici e riduzione significativa del peso corporeo e della circonferenza vita rivelandosi una buona opzione terapeutica in questi pazienti.

Summary

We wanted to assess the efficacy and safety of the addition of Liraglutide to insulin therapy being performed in a group of patients with T2 DM with abdominal obesity and in poor glyco-metabolic control. For this purpose were selected 84 patients referred to a group to which was added the Liraglutide to insulin therapy and a second group that instead continued therapy alone insulin, titrating the dose required to achieve glycaemic control. Observation lasted 12 weeks.

At the beginning and at the end of the study were controlled glycated haemoglobin values, the value of fasting and post prandial blood glucose, the total dose of insulin, body weight, waist circumference, episodes of hypoglycaemia and adverse events. The addition of Liraglutide patients with obese type 2 diabetes treated with insulin has improved glycaemic control by requiring less insulin needs with a reduc-

tion in hypoglycaemic events and significant reduction in body weight and waist circumference revealing a good therapeutic option in these patients.

Introduzione

La prevalenza sia dell'obesità che del diabete mellito è in rapido aumento nel mondo⁽¹⁾. L'obesità, specie quella di tipo viscerale, incrementa il rischio di sviluppare il Diabete tipo 2, l'ipertensione e l'aterosclerosi suggerendo che i pazienti obesi con DM T2 sono ad alto rischio cardiovascolare⁽²⁾.

I pazienti obesi con DM T2 possono richiedere la terapia insulinica per migliorare il proprio controllo glicemico. Il trattamento con insulina si accompagna comunemente ad ipoglicemia ed aumento di peso, determinato da incremento della massa grassa con ulteriore peggioramento dell'insulino-resistenza.

La circonferenza vita rappresenta un importante predittore di rischio cardiovascolare; l'aumento di 1 cm della circonferenza vita è associato ad un incremento del rischio del 2% di sviluppare eventi cardiovascolari⁽³⁾.

La **liraglutide** è un agonista recettoriale del GLP-1, una nuova classe di farmaci usati nella terapia del DM T2; essi migliorano l'iperglicemia potenziando la secrezione pancreatica di insulina e riducendo la secrezione del glucagone^(4,5) ec inoltre rallentano lo svuotamento gastrico, inducono un aumento della sazietà facilitando il calo ponderale⁽⁶⁾.

In **Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD)** 1-6 trials è stato dimostrato un calo significativo della HbA1c determinato dal miglioramento sia della glicemia a digiuno che di quella post-prandiale⁽⁷⁻⁸⁾.

Il trattamento con Liraglutide ha determinato inoltre un calo del peso corporeo ed una riduzione della massa grassa viscerale⁽⁹⁻¹¹⁾.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati.

	Gruppo A (Liraglutide + insulina) n = 42	Gruppo B (Solo insulina) n = 42	P
Età (anni)	51.2 +/- 10.5	52.7 +/- 10.8	ns
Sesso (M / F)	26/16	24/18	ns
Durata del diabete (anni)	9.1 +/- 3.6	8.9 +/- 3.6	ns
Peso corporeo (kg)	88.6 +/- 11.8	86.3 +/- 10.3	ns
BMI (kg/mq)	30.4 +/- 3.2	30.3 +/- 3.0	ns
Circonferenza vita (cm)	105.6 +/- 12.6	104.6 +/- 10.5	ns
HbA1c (%)	8.79 +/- 0.86	8.69 +/- 0.91	ns
Sulfoniluree	7 (16.7%)	9 (21.4%)	ns
Glitazoni	17 (40.5%)	14 (33.3%)	ns
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	15 (35.7%)	13 (31.0%)	ns
Glinidi	16 (38.1%)	13 (31.0%)	ns
Metformina	25 (59.5%)	27 (64.3%)	ns
Dose totale di insulina /di (UI)	41.2 +/- 17.4	41.6 +/- 16.5	ns
Glargine	11 (26.2%)	13 (31.0%)	ns
Levemir	18 (42.9%)	14 (33.3%)	ns
Insulina premiscelata (30/70)	13 (31.0%)	15 (35.7%)	ns

Scopo

Abbiamo voluto verificare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta della **liraglutide** alla terapia insulinica in un gruppo di pazienti affetti da DM T2 con Obesità addominale in cattivo controllo glico-metabolico.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati 84 pazienti (50 maschi e 34 femmine) affetti da DM T2 da piu' di 10 anni in trattamento insulinico associato a terapia con ipoglicemizzanti orali, di eta' media 52,7 +/- 10,8 anni, con BMI di 30,4 +/- 3,2 kg/mq, WHR di 10,5 +/- 12,6 cm, HbA1c di 8,79 +/- 0,86% (Tabella 1). I pazienti sono

stati suddivisi in due gruppi: un primo **gruppo A** in cui al trattamento con Insulina veniva aggiunta la **liraglutide** alla dose di 0,6 mg /di sc x 7 giorni poi 1,2 mg /di sc; un secondo **gruppo B** che continuava la sola terapia insulinica titolando la dose necessaria al raggiungimento del controllo glicemico. L'osservazione è durata 12 settimane. All'inizio ed al termine dello studio sono stati controllati i valori medi di emoglobina glicata, di glicemia a digiuno e post-prandiale, la dose totale di insulina utilizzata, il peso corporeo, la circonferenza vita, gli episodi di ipoglicemia.

Risultati

Al termine dello studio la riduzione media della HbA1c tra il gruppo A ed il gruppo B non è stata diversa in modo significativo (1,9% vs 1,7% p < 0,05). Tuttavia la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il goal di HbA1c < 7% senza aumento di peso ed episodi di ipoglicemia è stato significativamente maggiore nel gruppo A (67%) rispetto al gruppo B (19%) (Figura 1).

Nel gruppo A si è registrata una riduzione significativa del peso corporeo (5,62 kg p < 0,01) della circonferenza vita (5,70 cm p < 0,01) del BMI (1,39 kg/mq p < 0,01) (Figure 2, 3, 4) ed una riduzione della dose totale di insulina somministrata del 66% rispetto al basale, passando da 41,2 +/- 17,4 U/di a 14,0 +/- 12,5 U/di (p < 0,001) mentre nel gruppo B la dose to-

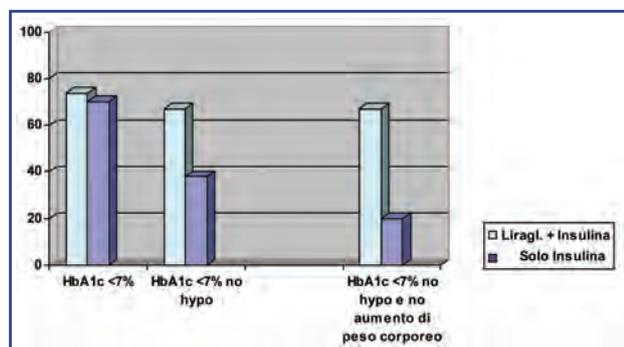


Figura 1. Percentuale di pazienti che raggiungono il goal di HbA1c < 7% senza episodi di ipoglicemia e senza aumento del peso corporeo.

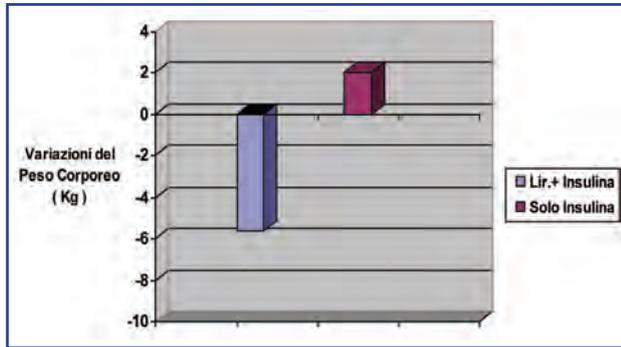


Figura 2.

tale di insulina si è incrementata del 28% passando da 41,6% +/- 16,5% U/di a 53,5% +/- 16,8% U/di (p < 0,001). L'incidenza degli eventi ipoglicemici è stata piu' bassa nel gruppo A (12%) rispetto al gruppo B (31%) anche se nel primo gruppo sono stati piu' comuni i disturbi gastro-intestinali (57%) quali nausea, vomito, diarrea peraltro transitori.

Conclusioni

L'aggiunta della **Liraglutide** nei pazienti diabetici di Tipo 2 obesi insulino-trattati migliora il controllo glicemico richiedendo minore fabbisogno insulinico, con e riduzione degli eventi ipoglicemici e riduzione significativa del peso corporeo e della circonferenza vita, rivelandosi un'opzione terapeutica di elevato interesse.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the developing world growing challenge. *N Engl J Med* 356: 213-215, 2007.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Atheroscl Thromb Vasc Biol* 24 (1): 29-33, 2004.
- de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist - to - hip ratio as predictors of cardiovascular even: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 28: 850-856, 2007.
- Flint A, Kapitza C, Hindsberger C, Zdravkovic M. The once - daily human glucagon - like peptide - 1 (GLP-1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients. *Adv Ther* 28: 213-226, 2011.
- Holst JJ, Vilsboll TT, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 15 (1-2): 127-136, 2009.
- Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin - based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15 (1-2): 127-136, 2009.

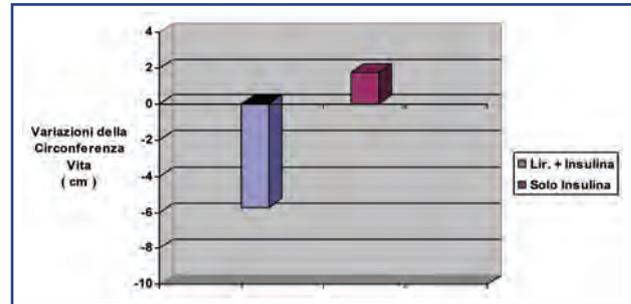


Figura 3.

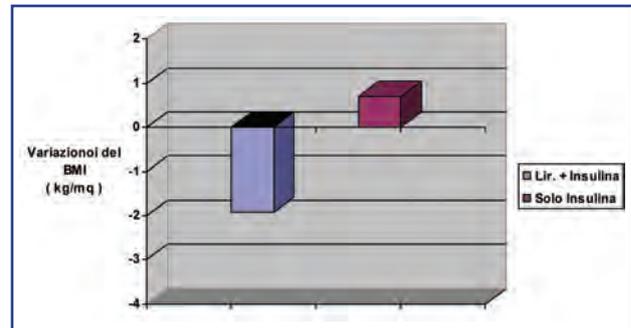


Figura 4.

- Marre M, Shaw J, Branle M, Bekakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravovic M, Le Thi TD, Colagiuri S. LEAD - 1 SU study group: Liraglutide, a once - daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD - 1 SU). *Diabet Med* 26: 268-278, 2009.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Bolonde L. LEAD - 6 study group: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26 - week randomised, parallel - group, multinational, open - label trial (LEAD - 6). *Lancet* 374: 39 47, 2009.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Daring M, Matthews DR. LEAD - 2 study group: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes (LEA -2 study). *Diabetes Care* 32: 84-90, 2009.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia - Hernandez PA, Rodriguez - Pattzi H, Plvera - Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B. LEAD - 3 Study Group: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes: a randomised, 52 - weeks, phase III, double - blind, parallel-treatment trial (LEAD-3 study). *Lancet* 373: 473-481, 2009.
- Inoue K, Maeda N, Kashine S, Fujishima J, Kozawa J, Hiuge - Shimizu A, Okita K, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite and food preference: a pilot study of obese patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetol* 10: 109-118, 2011.

Trattamento a tre mesi con orlistat 60 mg nella sindrome metabolica



M.C. Masoni, E. Matteucci, C. Consani, C. Giampietro, O. Giampietro
m.masoni@ao-pisa.toscana.it

Sezione di Dietologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Parole chiave: Sindrome metabolica, Tessuto adiposo, Orlistat, Nutraceutico

Key words: Metabolic syndrome, Adipose tissue, Orlistat, Nutraceutical agents

Il Giornale di AMD, 2013; 16:355-358

Riassunto

La Sindrome Metabolica (SM) è caratterizzata dalla contemporanea presenza, nello stesso soggetto, di diabete mellito tipo 2 (DMT2) o ridotta tolleranza glucidica (IGT)/alterata glicemia a digiuno (IFG), ipertensione arteriosa, bassa Colesterolemia HDL (HDL-Ch), ipertrigliceridemia, obesità di tipo centrale. Abbiamo valutato l'effetto di Orlistat 60 mg su peso corporeo (BMI), circonferenza vita (CV), glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), colesterolemia totale (T-Ch), LDL-Ch, HDL-Ch, non-HDL-Ch, TG, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), in soggetti con SM senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita. In 15 soggetti con SM (5 maschi e 10 femmine, età media 51.2 ± 12.8 anni, BMI 36.8 ± 2.3 kg/m²) abbiamo deciso di iniziare un trattamento con Orlistat 60 mg al dosaggio di una capsula due volte al giorno, ai pasti principali. Riportiamo i dati preliminari dopo 90 giorni. Lo studio ha evidenziato una riduzione altamente significativa del valore medio di BMI, CV e pliche di tessuto adiposo, senza cambiamenti significativi del compartimento muscolare, in particolare circonferenza- e area muscolare del braccio. La Glicemia a digiuno media si riduceva in modo significativo, così come l'HbA1c. Decrementavano significativamente la colesterolemia T-, LDL-, non-HDL e trigliceridemia. Da rilevare il significativo innalzamento dell'HDL-colesterolemia. La PAD era significativamente ridotta, la PAS rimaneva pressoché immutata. Di interessante rilievo la correlazione significativa ed inversa tra trigliceridemia media e BMI. Orlistat 60 mg è un approccio plausibile, accettato nell'economia del paziente con SM.

Summary

Metabolic Syndrome is characterized by the contemporary presence in the same subject of type 2 diabetes mellitus (T2DM) or reduced glucose tolerance (IGT)/altered fasting glucose (IFG), arterial hypertension, low HDL cholesterol (HDL-Ch), hypertriglyceridemia, central obesity.

The aim of the present study was to evaluate the effect of Orlistat 60 mg on body-weight (BMI), waist circumference (W), mean fasting glucose, glycosylate hemoglobin (HbA1c), total (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL (non-HDL-Ch), HDL

cholesterol (HDL-Ch), Triglycerides (TG), Systolic (SBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) in MS subjects, with no change of eating habits and lifestyle. In 15 MS subjects (5 males, 10 females, mean age 51.2 ± 12.8 years, BMI 36.8 ± 2.3 kg/m²) we started a treatment with Orlistat 60 mg (two cps/day one at lunch, one at dinner).

We report preliminary data after 90 days. The study showed a highly significant reduction of the mean value of BMI, W and skinfolds, with no changes of the muscular compartment, particularly concerning the arm circumference and the muscular area. The mean fasting glucose decreased significantly as well as the HbA1c. Significantly decreased also T-, LDL-, non-HDL-cholesterol levels and triglycerides. Relevant is the significant increase of HDL-cholesterol. PAD was significantly decreased, contrary to PAS. To point out the significant inverse correlation between serum triglycerides and BMI. Orlistat 60 mg is a plausible approach, accepted by the MS patient.

Introduzione

La Sindrome Metabolica (SM) è una condizione caratterizzata dalla contemporanea presenza, nello stesso soggetto, di una serie di alterazioni metaboliche, quali Diabete Mellito tipo 2 (DMT2) o ridotta tolleranza glucidica (IGT)/alterata glicemia a digiuno (IFG), ipertensione arteriosa, bassa Colesterolemia HDL (HDL-Ch), ipertrigliceridemia (TG), obesità di tipo centrale, che rappresentano importanti fattori di rischio correlati alle malattie cardiovascolari^(1,2).

Al momento attuale i criteri diagnostici utilizzati sono quelli dell'ATP III, rivisti nel 2005 dall'International Diabetes Federation (IDF) e dall'American Heart Association (AHA). La diagnosi si basa sulla presenza di almeno 3 dei 5 fattori di rischio (Tabella 1)⁽²⁾.

Da un punto di vista eziopatogenetico, il comune denominatore delle alterazioni metaboliche che definiscono la SM è l'insulino-resistenza, condizione di per sé associata all'obesità centrale, indipendentemente dalla massa adiposa totale⁽³⁾ (Figura 1)⁽⁴⁾. Nell'Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS), in popo-

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di SM (ATP III, 2005)².

Obesità addominale (CV)	Uomo	>102 cm
	Donna	> 88 cm
Trigliceridemia		≥ 150 mg/dl
HDL-Colesterolemia	Uomo	< 40 mg/dl
	Donna	< 50 mg/dl
Pressione Arteriosa		≥ 130/≥ 85 mmHg
Glicemia a digiuno		≥ 100 mg/dl

lazioni americane di diversa etnia (afro-americani, bianchi ispano- e non ispano-americani) è stata costantemente osservata una correlazione inversa tra obesità addominale e sensibilità all'insulina⁽⁵⁻⁷⁾.

L'aumento di tessuto adiposo a livello addominale, sia viscerale che nel sottocutaneo addominale, costituisce un importante predittore di insulino-resistenza, soprattutto quando è ancora presente una normale tolleranza al glucosio, a prescindere dall'etnia di appartenenza^(6, 7). D'altra parte l'aumento del grasso viscerale si accompagna a tutte le alterazioni metaboliche presenti nella SM: dalla ridotta tolleranza al glucosio al DMT2, all'aumento delle Very Low Density Lipoproteins (VLDL) e della trigliceridemia, alla riduzione dell'HDL-Ch, all'aumento dei valori pressori. Tutte queste alterazioni metaboliche giustificano ampiamente l'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari peculiari dei soggetti con obesità centrale.

Il tessuto adiposo ha assunto negli ultimi anni sempre più rilevanza non solo come organo deputato al deposito energetico sotto forma di trigliceridi, ma anche e soprattutto come organo endocrino capace di sintetizzare e produrre molecole come citochine, interleuchine, adipochine e fattori di crescita che interferiscono con i processi infiammatori ed immunitari, con l'insulino sensibilità, il metabolismo lipidico, l'angiogenesi, la Pressione Arteriosa^(8,9).

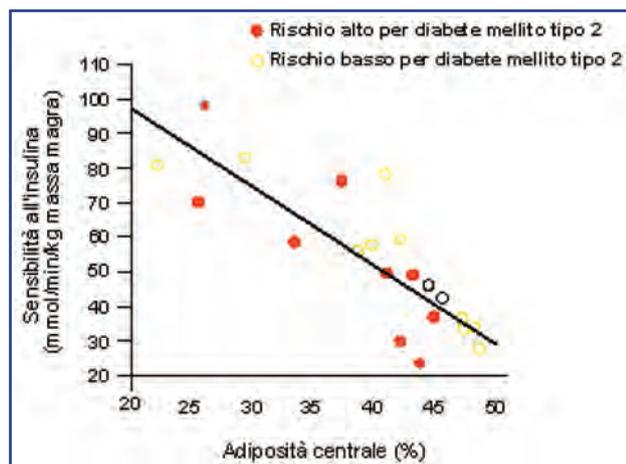


Figura 1. Rapporto tra sensibilità all'insulina ed obesità (da European Group for the study of Insulin Resistance, EGIR, modificata)⁴.

Numerose evidenze sottolineano l'importanza della terapia medico-nutrizionale nella prevenzione primaria della sindrome metabolica e del diabete mellito, delle malattie cardiovascolari, neoplasie, e nella prevenzione secondaria delle complicanze, oltre che nella prevenzione delle morbidità e mortalità associate.

La perdita del 5-10% del peso corporeo iniziale ottenuta con una dieta equilibrata con bilancio calorico negativo, è sufficiente, attraverso la riduzione dell'insulino-resistenza, per il miglioramento del controllo glico-lipidico e pressorio. Purtroppo la terapia comportamentale nel paziente obeso dà spesso risultati parziale ed a breve termine sia per scarsa compliance sia per abitudini alimentari scorrette fortemente radicate. Pertanto, si cercano spesso strategie, anche farmacologiche, che possano accelerare e coadiuvare nel calo ponderale, senza impatto negativo sulla salute⁽⁸⁻¹¹⁾.

Alli è il nome commerciale di un farmaco da banco contenente 60 mg di Orlistat, conosciuto anche come *tetraidrolipostatina*, potente inibitore naturale delle lipasi pancreatiche, isolato dal batterio *Streptomyces toxytricini*. La perdita di peso corporeo indotta dal farmaco è variabile. In uno studio clinico della durata di un anno, una percentuale compresa fra il 35.5% e il 54.8% dei pazienti ha ottenuto una perdita di peso maggiore o uguale al 5% della massa corporea. Non è noto se la perdita abbia riguardato la massa grassa.

Scopo del lavoro. Abbiamo valutato l'effetto di *Orlistat* 60 mg su peso corporeo (BMI), circonferenza vita (Cv), glicemia a digiuno, emoglobina glicata (HbA1c), colesterolemia totale (T-Ch), LDL-Ch, HDL-Ch, non-HDL-Ch, TG, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), in soggetti con SM *senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita*.

Metodi

In 15 soggetti consecutivi con SM (5 maschi, 10 femmine, età media 51.2±12.8 anni, BMI 36.8±2.3 kg/m²) afferenti all'Ambulatorio di Dietologia e Dietoterapia della Sezione Dipartimentale di Dietologia Universitaria del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, abbiamo deciso di iniziare un trattamento con *Orlistat* 60 mg al dosaggio di una capsula due volte al giorno, ai pasti principali. Riportiamo i dati preliminari a 3 mesi.

T-Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, TG, Glicemia, HbA1c sono stati valutati all'inizio dello studio e dopo 90 giorni su prelievi eseguiti al mattino dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore; gli esami ematochimici sono stati eseguiti nel Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP, sede di Santa Chiara).

All'inizio dello studio e dopo 90 giorni sono state eseguite visite ambulatoriali con misurazione di peso, altezza, BMI, circonferenza vita (CV), PA. Secondo le indicazioni delle attuali Linee Guida della ESH e della ESC, la PA è stata misurata con apparecchio elettronico, con il paziente seduto da almeno 5', con il brac-

cio in leggera flessione all'altezza del 4° spazio intercostale e privo di indumenti fino all'ascella. Sono state effettuate due misurazioni a distanza di 3' l'una dall'altra, utilizzando come riferimento la media delle due valutazioni. Inoltre, se era nota al paziente una discrepanza pressoria tra i due arti, la pressione è stata rilevata al braccio con valori maggiori.

Le medie e le deviazioni standard (DS) sono state utilizzate per descrivere la distribuzione delle variabili continue. La significatività statistica delle differenze tra i parametri misurati è stata valutata utilizzando il test t di Student. Sono stati considerati significativi i dati con $p < 0,05$.

Risultati

Nella tabella 2 sono riportati i risultati a 90 giorni. Esisteva una correlazione diretta (Figura 2) tra BMI e TG ($r=0.65$; $p < 0.001$).

Conclusioni

Lo studio, della durata di 90 giorni, condotto su soggetti con sindrome metabolica ha evidenziato una riduzione altamente significativa nel valore medio di BMI, CV e pliche di tessuto adiposo, senza cambiamenti significativi del compartimento muscolare, in particolare circonferenza e area muscolare del braccio⁽¹²⁾. La Glicemia a digiuno media si riduceva in modo significativo, così come l'HbA1c. Si riducevano significativamente la colesterolemia T-, LDL-, non-HDL e la trigliceridemia, con un significativo innalzamento dell'HDL-colesterolemia. La PAD era significativamente ridotta, contrariamente alla PAS che rimaneva pressoché immutata. Interessante e di rilievo la correlazione significativa ed inversa tra trigliceridemia media e BMI.

Per quanto concerne l'accettazione del protocollo non abbiamo registrato particolari difficoltà nei pa-

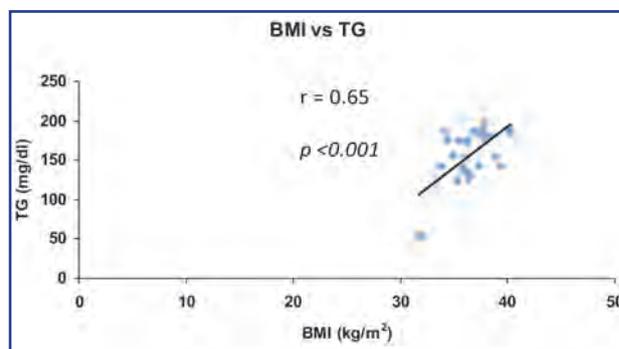


Figura 2. Correlazione tra BMI e TG.

zienti, per cui la compliance al trattamento è stata adeguata. Non si sono registrati sintomi come nausea, diarrea, etc. *Orlistat* 60 mg è un approccio plausibile, accettato e spendibile nell'economia del paziente con sindrome metabolica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30: S48-S65, 2007.
- Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-52, 2005.
- Ruderman N, Chisolm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese normal weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699-713, 1998.
- Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100: 1166-73, 1997.
- Karter A, Mayer Davis EJ, Selby JV, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in african-american, hispanic and non-hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 45: 1547-55, 1996.
- Pascot A, Desprès JP, Lemieux I, et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 43: 1126-35, 2000.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-28, 2005.
- Abbasi F, Brown BW Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 40: 937-43, 2002.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337: a1344, 2008.
- Huang CL, Sumpio BE. Olive oil, the Mediterranean Diet and cardiovascular health. *J Am Coll Surg* 207: 407-416, 2007.
- Esposito K, Maiorino MI et al. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 89: 97-102, 2010.
- Lukaski HC. Methods of assessment of human body composition; traditional and new. *Am J Clin Nutr* 46: 537-556, 1987.

Tabella 2. Risultati a 90 giorni del trattamento con *Orlistat* 60 mg nei 15 soggetti del protocollo.

	Basale	Follow-up (90 die)	p
	media ± ds	media ± ds	
BMI	36.8±2.3	35.7±2.1	<0.001
CV	110.7±11.3	106.9±10.2	<0.001
Pliche	144.9±59	140.2±24	<0.001
Glicemia	115.3±6.1	103.2±3.8	<0.001
HbA1c	6.01±0.2	5.9±0.2	0.002
PAS	138±10.8	137.3±10.3	ns
PAD	86.8±8.5	80±7.6	=0.001
T-Ch	208.3±8.3	189.3±8.6	<0.001
HDL-Ch	41.5±7.2	42.9±5.9	0.016
LDL-Ch	159±17.2	146.9±11.6	<0.001
non-HDL-Ch	166.8±11.3	146.4±10.6	<0.001
TG	171.1±34.3	137.4±28	<0.001

XIX Congresso Regionale AMD-SID Lombardia

Como, 14-15 Giugno 2013

Analisi dei livelli di attività fisica in un campione di pazienti diabetici

E. Carrai, S. Di Lembo, E. Spotti, P. Ruggeri

U.O. Centro Diabetologico, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

Premessa. L'esercizio fisico è parte integrante del piano di trattamento del Diabete Mellito.

Numerosi sono gli studi che dimostrano i benefici cardiovascolari, metabolici e psicologici associati alla pratica dell'attività fisica nei soggetti diabetici.

Scopo dello studio. Valutare i livelli di attività fisica in un campione di pazienti diabetici afferenti al Centro Diabetologico.

Metodi e pazienti. È stato valutato il livello di attività fisica in un campione di 472 pazienti diabetici con età compresa tra 18-69 anni.

Il livello di attività fisica è stato rilevato attraverso l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) formula breve.

Il campione era costituito da 147 donne e 325 uomini con età media 61 anni \pm 7,8, durata media di malattia 9 \pm 7,5 anni. Presentava BMI medio 29 \pm 12,8 kg/m² e una HbA1c media di 7 \pm 0,9%, colesterolo totale 169 \pm 43,3 mg/dl, colesterolo HDL 51 \pm 14,4 mg/dl, colesterolo LDL 90 \pm 29,0 mg/dl e trigliceridi 130 \pm 71,9 mg/dl.

Risultati. Dall'analisi del nostro campione, sui livelli di attività fisica, emerge che 109 pazienti (20,9%) pratica attività fisica lieve o assente, 72 pazienti praticano attività fisica moderata (13,8%) e 291 pazienti (55,9%) praticano attività fisica intensa/vigorosa.

Nella tabella in basso emergono ulteriori evidenze.

Conclusioni. Nel gruppo di pazienti DM2 testati, non si rileva alcuna differenza statisticamente significativa nei tre gruppi per quanto riguarda i livelli di attività fisica praticata

ed i parametri metabolici (BMI, HbA1C, colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL e trigliceridi).

Inoltre la percentuale di pazienti che praticano attività fisica vigorosa è risultata superiore rispetto agli altri studi presenti in letteratura.

Si evidenzia inoltre che il 20,9% del nostro campione non pratica nessun tipo di attività fisica: sarebbe pertanto indicato un programma di educazione terapeutica di tipo motivazionale.

Il questionario potrebbe pertanto non essere adatto all'utilizzo nella nostra popolazione. In alternativa i pazienti, essendo già seguiti presso il nostro centro, potrebbero già aver adottato modifiche vantaggiose nello stile di vita.

Demenza da metformina?: un caso paradigmatico

P. Desenzani¹, M.C. Tusi¹, C. Mascadri¹, T. Scalvini¹, L. Pelò²

¹ Ambulatorio di Diabetologia, U.O. di Medicina Generale P.O. Montichiari - Azienda Spedali Civili, Brescia; ² Medicina di Base convenzionata con ASL di Brescia

Durante la consueta attività Ambulatoriale è giunto alla nostra osservazione un paziente di 78 anni affetto da diabete mellito tipo 2 esordito all'età di 70 anni. Il controllo glicometabolico risultava ottimale (ultimo valore di HbA1c di 6,8%) ottenuto con metformina al dosaggio di 2 gr al giorno (iniziata sin dall'inizio della malattia diabetica) e Glicazide 30 mg a RM al dosaggio di 1 cpr/die (iniziata dal medico curante da circa un anno). Il paziente presentava normale funzione renale ed epatica, non aveva complicanze micro e macroangiopatiche né riferiva episodi ipoglicemici. Come comorbidità presentava ipertensione arteriosa di primo grado in terapia con Ramipril al dosaggio di 5 mg al giorno ed ipercolesterolemia in trattamento con Simvastatina 20 mg 1 cpr/die alle ore 22.00. Il medico curante ci segnala la comparsa di decadi-

	Attività fisica vigorosa	Attività fisica moderata	Attività fisica lieve o assente
Età (anni)	61 \pm 7,4	60,7 \pm 8,6	60,2 \pm 8,5
Durata malattia (anni)	8,8 \pm 7,7	8,8 \pm 6,6	8,4 \pm 6,5
BMI (kg/m ²)	29,1 \pm 6,2	32,4 \pm 29,4	28,6 \pm 5,7
HbA1C (%)	7,1 \pm 0,9	7,3 \pm 1	7,1 \pm 0,9
Colesterolo totale (mg/dl)	168 \pm 34	161,7 \pm 38,5	176,9 \pm 62,8
Colesterolo HDL (mg/dl)	52,1 \pm 15	49,7 \pm 11,9	50,7 \pm 14,2
Colesterolo LDL (mg/dl)	89,4 \pm 28	87,2 \pm 31,1	93,8 \pm 30,1
Trigliceridi (mg/dl)	128,2 \pm 75,6	124,8 \pm 55,3	137,7 \pm 71,6

mento cognitivo iniziato da circa 2-3 anni associato a calo ponderale di ndd (circa 3 kg negli ultimi 6 mesi). Per tali problemi clinici il paziente eseguiva, su indicazione dello specialista geriatra, sia esami ematochimici, ormonali che strumentali che evidenziavano reperti di normalità (in particolare assenza di ipotiroidismo ed ipercalcemia, non lesioni cerebrali encefaliche alla TAC) tranne riscontro di anemia macrocitica di grado lieve. I successivi esami hanno evidenziato deficit di Vitamina B 12, normalità degli anticorpi anti cellule parietali gastriche ed assenza di lesioni sia all'EGDS, all'ecografia dell'addome che alla colonscopia con esame delle feci nella norma. Sulla base di tali esami abbiamo ipotizzato che sia il calo di peso che il deficit di vitamina B 12 potessero essere entrambi secondari alla terapia con metformina e pertanto abbiamo deciso di sospendere quest'ultima terapia e di prescrivere la somministrazione di Dobetin 1000 ug fl i.m con dose carico e di mantenimento e di acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg 1 cpr/die dopo pranzo. A distanza di c.a 6 mesi il paziente veniva rivalutato dal geriatra che evidenziava, attraverso la somministrazione del MMSE, un iniziale miglioramento del deficit cognitivo mnemonico ed un aumento di peso di circa 2 kg a fronte di una normalizzazione dell'emoglobina e dell'MCV. Dal punto di vista metabolico persisteva buono controllo glicometabolico ottenuto con gliclazide 30 mg a RM 1/2 cpr/die e Vildagliptin 50 mg somministrato al dosaggio di 1 cpr x2/die in assenza di episodi ipoglicemici. Tale caso clinico, in accordo con quanto presente in letteratura, ci consente di formulare le seguenti considerazioni: 1) il trattamento di lunga durata con metformina può determinare, oltre agli effetti collaterali più noti, un deficit di vitamina B 12 con una prevalenza anche del 5-7% dei pazienti in terapia con tale farmaco, 2) nella scelta della migliore terapia per il paziente diabetico anziano lo specialista Diabetologo dovrebbe considerare anche lo stato nutrizionale (in particolare la massa magra più che quella grassa ed il BMI), lo stato cognitivo ed escludere eventuali frequenti deficit vitaminici, 3) nel paziente diabetico anziano la metformina, a fronte della frequente riduzione del filtrato glomerulare, del quadro di sarcopenia e di disvitaminosi riscontrabili in tali pazienti, potrebbe spesso non rappresentare la prima migliore opzione terapeutica, 4) i farmaci inibitori della DPPIV (ed in particolare il Vildagliptin) potrebbero rappresentare una valida alternativa terapeutica in tale tipologia di pazienti.

La crescita fetale nella gravidanza di diabetiche di tipo 1

A.R. Dodesini¹, E. Ciriello², S. Pirola², A. Corsi¹, L. Patanè², C. Scaranna¹, N. Strobelt², G. Lepore¹, L. Frigerio², R. Trevisan¹

¹ U.S.C. di Malattie Endocrine e Diabetologia; ² Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La crescita fetale è un processo complesso, determinato da molte componenti (predisposizione genetica, fattori materni, ormoni placentari, ambiente uterino). Nella gravidanza di donna diabetica di tipo 1 il compenso metabolico e la variabilità glicemica hanno un'ulteriore, importante influenza.

Obiettivi. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare in gravidanze di diabetiche di tipo 1 quanto il peso fetale sia influenzato dai principali parametri metabolici materni.

Disegno dello studio. L'analisi è stata condotta su 69 gravidanze di 56 donne con diabete di tipo 1 (all'inizio della gravidanza: età 30±5 anni, BMI 23±3,9 Kg/m², durata del diabete 13±7 anni, A1c 7,1±0,9%) che hanno partorito consecutivamente agli Ospedali Riuniti di Bergamo tra il 2007 e il 2012. Per valutare gli effetti dei principali parametri metabolici materni sul peso fetale – dato come tasso di crescita (TC) il peso del feto alla nascita (in grammi) diviso per l'età gestazionale (in giorni) (mediana 13,5 g/die) – abbiamo suddiviso le pazienti in terzili in base alla distribuzione del TC: basso TC ≤ 12,3 g/die (media 11,4±0,73 g/die); medio TC > 12,4 e ≤ 14,2 g/die (media 13,4±0,58 g/die); alto TC > 14,3 g/die (media 15,6±1,29 g/die). I dati sono espressi come media ± SD. Le differenze tra i gruppi sono state confrontate con test t di Student.

Risultati. Al basale le principali caratteristiche cliniche delle diabetiche di tipo 1 sono risultate simili tranne che nel terzile di basso TC le complicanze microangiopatiche (soprattutto retinopatia) erano meno presenti (p < 0,04). Le pazienti nel terzile di basso TC hanno mostrato un significativamente (p < 0,05) miglior controllo glicemico durante la gravidanza: A1c era inferiore, a partire dal secondo trimestre, rispetto alle pazienti del terzile di alto TC (16a settimana 6,1±0,8 vs 6,6±0,7%, 20a settimana 5,9±0,7 vs 6,4±0,7%; 24a settimana 5,8±0,6 vs 6,3±0,6%; 28a settimana 5,9±0,6 vs 6,4±0,7%; 32a settimana 5,9±0,6 vs 6,5±0,5%; 36a settimana 5,9±0,6 vs 6,4±0,6%) e allo stesso modo dalla 20a settimana rispetto alle pazienti del terzile di medio TC e anche fruttosamina (indice surrogato di variabilità glicemica materna) era migliore nel terzile di basso TC rispetto al terzile di medio TC (12a settimana 2,6±0,4 vs 3±0,5 mmol/l; 16a settimana 2,6±0,5 vs 3±0,5 mmol/l; 20a settimana 2,3±0,2 vs 2,8±0,4 mmol/l; 24a settimana 2,4±0,4 vs 2,7±0,3 mmol/l; 28a settimana 2,2±0,3 vs 2,6±0,3 mmol/l). Altri potenziali fattori di crescita fetale (peso materno, incremento ponderale durante la gravidanza, lipidi, funzionalità tiroidea, pressione arteriosa) non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Conclusioni. il rischio di macrosomia fetale nella gravidanza di diabetica di tipo 1 rimane alto pur in presenza di un buon controllo metabolico. I risultati del nostro studio confermano che per ridurre il rischio di macrosomia durante la gravidanza di donne diabetiche di tipo 1 è fondamentale ottenere e mantenere un eccellente controllo metabolico, con livelli glicemici che devono risultare il più possibile vicini alla norma.

Micro- e macronutrienti nella dieta dei diabetici di tipo 2 con microalbuminuria: relazione con insulino-resistenza, funzione e dati metabolici

A.R. Dodesini, G. Lepore, A. Corsi, C. Scaranna, I. Lussana, R. Trevisan

U.S.C. di Malattie Endocrine e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Nel diabete di tipo 2 la microalbuminuria, un fattore di rischio sia di nefropatia diabetica che di malattia cardiovasco-

lare, si associa a insulino-resistenza. Se il grado di insulino-resistenza e le anomalie renali e metaboliche siano associate all'introito di micro- e macronutrienti nella dieta non è mai stato studiato.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare in un'ampia coorte di diabetici di tipo 2 con microalbuminuria persistente i consumi alimentari e di compararli con le raccomandazioni nutrizionali per soggetti con diabete tipo 2. In secondo luogo sono state valutate le relazioni tra dieta e le caratteristiche della coorte selezionata, con particolare riguardo al grado di insulino-resistenza e di funzione renale.

Disegno dello studio. A tale scopo sono stati reclutati consecutivamente nel nostro ambulatorio 41 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria. In tutti è stato determinato il grado di insulino-resistenza mediante la valutazione della utilizzazione totale di glucosio (mg/kg/min) durante clamp euglicemico-iperinsulinemico. La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è stata valutata mediante ioexolo ev. A tutti la dietista ha consegnato un diario settimanale e, con il supporto di un atlante alimentare, ha fornito le istruzioni necessarie per una corretta compilazione del diario. Per la quantificazione dei macro- e micronutrienti della dieta è stato utilizzato il software di analisi nutrizionale "Gedip". La qualità della dieta dei soggetti diabetici è stata valutata in accordo con le raccomandazioni nutrizionali degli "Standard italiani per la cura del diabete mellito".

Risultati. I dati sono presentati come valori medi \pm DS. I 41 pazienti reclutati (età 64 ± 7 anni, durata di malattia 8 ± 5 anni, A1c $7.1 \pm 1.0\%$, BMI 29 ± 4 Kg/m²) presentavano un GFR medio ancora nei limiti di norma (104 ± 3 ml/min) ed erano molto insulino-resistenti (utilizzazione di glucosio 4.3 ± 0.3 mg/Kg/min; $vn > 10$).

L'introito calorico era pari a 1717 ± 333 Kcal/die. La composizione della dieta appariva adeguata, tranne che per l'assunzione dei grassi saturi e dei glucidi, che sono risultati in eccesso, e per le fibre alimentari, il cui intake risultava essere molto basso. Confrontando i dati con le raccomandazioni nutrizionali, solo il 12% raggiungeva l'obiettivo per i glucidi, solo il 37% assumeva meno di 200 mg/die di colesterolo e nessun soggetto raggiungeva l'obiettivo raccomandato per l'assunzione di grassi saturi e per le fibre alimentari.

L'assunzione di calcio era direttamente correlata con l'insulino-sensibilità ($r=0.396$; $p=0.005$) e inversamente correlata con A1c ($r= -0.504$; $p=0.0001$). L'assunzione di sodio era direttamente correlata con l'albuminuria ($r= 0.277$, $p=0.04$) e con il GFR ($r= 0.325$; $p=0.019$). L'introito proteico era direttamente correlato con il GFR ($r= 0.339$; $p=0.015$). L'introito di fibre era inversamente correlato con A1c ($r= -0.270$; $p=0.044$).

Conclusioni. La composizione della dieta dei diabetici di tipo 2 con microalbuminuria non risulta in linea con le raccomandazioni nutrizionali. Il ridotto introito di calcio si associa a una maggiore insulino-resistenza e a un peggiore controllo glicemico. Un aumentato introito di sodio si associa alla microalbuminuria e a iperfiltrazione glomerulare. Il ridotto apporto di fibre si associa a un peggiore controllo glicemico. In pazienti ad alto rischio e insulino-resistenti un maggiore contenuto nella dieta di calcio e fibre e una ridotta introduzione di lipidi e sodio permetterebbe almeno in parte di migliorare il controllo glicemico e, possibilmente, di attenuare il grado di insulino-resistenza, un fattore rilevante nello sviluppo delle complicanze a lungo termine.

La denervazione renale transcatetere nel trattamento del diabete mellito associato a ipertensione arteriosa

S. Lattuada¹, G. Cattaneo², G. Bertulezzi¹, S. Tasca¹, G. Patelli³, F. Querci⁴

¹ U.O. Medicina; ² U.O. Cardiologia; ³ U.O. Radiologia Interventistica; ⁴ U.O.S. Diabetologia - Ospedale Alzano Lombardo (BG)

Il diabete mellito di tipo 2 si associa con frequenza elevata, attorno al 60% dei casi a ipertensione arteriosa, richiedendo spesso terapia complessa con farmaci antipertensivi in duplice e spesso triplice associazione. Pare che ciò trovi spiegazione in un meccanismo patogenetico che interessa entrambe le patologie come l'insulino-resistenza. Recentemente è stata proposta come terapia alternativa nell'ipertensione resistente la denervazione renale (TREND). Essa è un intervento miniminvasivo a basso rischio di complicanze. È ottenuta con radiofrequenze tramite cateterismo intraarterioso. Riduce l'attività del sistema nervoso simpatico del rene. Il sistema nervoso renale simpatico gioca un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa. L'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico è associato a insulino-resistenza e a iperinsulinemia. La TREND comporta un significativo decremento pressorio negli ipertesi resistenti e un miglioramento dell'insulino sensibilità e del metabolismo del glucosio nei pazienti diabetici. Descriviamo un paziente affetto da ipertensione resistente e diabetico trattato con TREND.

Paziente diabetico e iperteso di 78 anni in terapia con insulina aspart 12 UI 3 volte die e glargine 24 UI e in terapia antipertensiva con amlodipina 20, furosemide 25, doxazosina 4 e valsartan 160 si era presentato nel novembre del 2012 in ambulatorio lamentando cefalea e dispnea; la pressione arteriosa era di 230/130 mm/Hg. Il paziente veniva ricoverato presso la Medicina del nostro ospedale. Il paziente è stato sottoposto ad accertamenti per escludere forme di ipertensione secondaria e controindicazioni alla TREND, a monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (MAP), holter glicemico. Visto il quadro di ipertensione arteriosa resistente ai farmaci veniva sottoposto a TREND. A distanza di tre mesi veniva ricoverato di nuovo e sottoposto a monitoraggio della pressione arteriosa e, con la medesima dieta, veniva sottoposto a holter glicemico e controllo dell'ecocardiogramma. Il BMI era invariato (34). La pressione arteriosa sistolica (MAP) risultava diminuita di 14 mmHg con terapia invariata. I dati dell'holter glicemico evidenziavano una riduzione dell'area AUC "above limit" da 21,7 a 19,8 nonostante una riduzione di insulina rapida di 10 UI e di quella basale di 12 UI.

La denervazione percutanea renale può rappresentare un importante approccio non farmacologico per il trattamento dei pazienti con insulino resistenza e ipertensione arteriosa resistente.

Efficacia e sicurezza della terapia con analoghi del GLP-1 nel primo anno di trattamento

M.E. Lunati, E. Palmieri, V. Grancini, D. Zimbalatti, M. Smiraglia, P. Beck-Peccoz, L. Fugazzola, E. Orsi

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; U.O. Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Liraglutide, agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata di azione, è stato approvato come terapia del Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2). L'esposizione per prolungati periodi potrebbe potenzialmente causare effetti avversi a livello delle cellule C tiroidee, in quanto queste cellule esprimono il recettore per GLP-1.

Scopo dello studio è stato indagare l'efficacia e la sicurezza della Liraglutide in una popolazione di pazienti affetti da DMT2 e la presenza di modificazioni nella secrezione di Calcitonina (sCT) durante il primo anno di trattamento con Liraglutide, sia basale che dopo test di stimolo.

Sono stati arruolati 25 pazienti affetti da DMT2 e afferenti all'ambulatorio di Diabetologia (M/F: 17/8; età media: 58±10 aa). Tali pazienti sono stati valutati mediante profilo glicometabolico, analisi antropometrica, bioimpedenziometria e test di stimolo con calcio gluconato, al basale e a 1, 3, 6 e 12 mesi di trattamento con Liraglutide. La valutazione ecografica della tiroide è stata eseguita al basale e dopo 12 mesi di terapia.

Dopo 3 mesi di trattamento, i parametri glicometabolici dei pazienti in terapia hanno mostrato un significativo miglioramento (HbA1c basale vs 1 mese: 7.7±1.1 vs 7.2±0.8%, P=0.005; HbA1c basale vs 3 mesi: 7.7±1.1 vs 7.1±1.1%, P=0.04) in accordo con un miglioramento dei valori antropometrici, specialmente dopo il primo mese di terapia (BMI basale vs 1 mese: 37.3±7.9 vs 36.4±8.2 Kg/m²; Circonferenza vita basale vs 1 mese: 119±13 vs 117±15 cm, P<0.0001). Tuttavia, dopo 1 anno di trattamento, i valori di HbA1c sono tornati ai valori di partenza (HbA1c basale vs 12 mesi: 7.7±1.1 vs 7.7±1.38%, P=0.8). I valori di picco di Calcitonina durante test di stimolo hanno mostrato un andamento simile, con un debole incremento durante i primi 3 mesi di trattamento (basale vs 3 mesi: 40.1±60.3 vs 44.4±60.2 pg/mL) ed una riduzione a 6 e 12 mesi (basale vs 12 mesi: 40.1±60.3 vs 24.6±28 pg/mL).

Conclusioni. L'agonista del recettore del GLP-1, Liraglutide, sembra avere maggiore efficacia specialmente nei primi mesi di trattamento, in accordo con un consensuale aumento nei valori di picco di sCT durante test di stimolo. Tuttavia, le conseguenze di una prolungata attivazione dei recettori per GLP-1 a livello delle cellule C tiroidee sono ancora sconosciute e necessitano di ulteriori indagini.

Il monitoraggio retrospettivo del glucosio: come cambiano le decisioni terapeutiche tra analisi del solo autocontrollo glicemico e valutazione dei tracciati?

E. Meneghini, P. Galli, D.A. Ghelfi, A. Rocca

Struttura Semplice Diabetologia, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI), A.O. ICP Milano

Premessa. Dall'inizio degli anni 2000 è entrato nella pratica clinica l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio. L'utilizzo del monitoraggio retrospettivo è stato "oscurato" dalla possibilità di visualizzare il dato glicemico in tempo reale. La valutazione retrospettiva in cieco resta comunque un valido aiuto nella pratica clinica e nell'ottimizzazione della terapia.

Scopo. Valutare l'influenza dell'analisi dei profili del monitoraggio sulla modifica della terapia insulinica, rispetto all'analisi dei soli dati di diario glicemico (corredati di emoglobina glicata ed esami ematici).

Materiali e metodi. Abbiamo sottoposto a 4 diabetologi della nostra Struttura dati clinici, esami ematochimici e scarico dati dell'autocontrollo glicemico capillare dell'ultimo trimestre di 6 pazienti affetti da diabete di tipo 1 in terapia basal bolus (2 in terapia multiniettiva, 4 con CSII; 2 uomini e 4 donne; età: 24 e 42 anni), che hanno effettuato monitoraggio in continuo del glucosio negli ultimi 6 mesi (novembre 2012-maggio 2013). Abbiamo chiesto agli specialisti di modificare la terapia in base ai dati disponibili sulla scorta dell'autocontrollo glicemico; in seguito abbiamo mostrato il grafico di una settimana di monitoraggio in continuo, chiedendo una nuova valutazione della terapia, in considerazione delle ulteriori informazioni ricevute (doppia serie di dati per ogni pz: autocontrollo e monitoraggio, con valutazione da parte di 4 diversi specialisti, per un totale di 48 indicazioni di terapia).

Risultati. Abbiamo esaminato per ogni clinico e per ogni paziente le prescrizioni sulla base dei dati di glicemia capillare e successivamente all'analisi dei grafici. L'analisi del monitoraggio (che ha riguardato il 50% delle prescrizioni) ha portato a differenti scelte terapeutiche, rispetto a quelle effettuate con valutazione del solo autocontrollo glicemico, in 20 casi su 24 (83.3%). Le variazioni più significative (come % di incremento/riduzione della terapia) si sono verificate sulle ore notturne. Nell'analisi di 7 tracciati su 24 (29.1%), la modifica del dosaggio insulinico è stata effettuata in senso opposto rispetto all'indicazione fornita dopo valutazione del solo autocontrollo. La valutazione comparativa delle indicazioni fornite dai diversi specialisti ha permesso di individuare una "strategia" di fondo comune, anche se con gradi di applicazione differente, come era logico attendersi. L'esperienza nella valutazione dei monitoraggi in continuo ha invece influenzato l'utilizzo dei dati ricavati dai tracciati.

Conclusioni. L'analisi dei dati di monitoraggio ha spesso portato a scelte terapeutiche diverse rispetto alla valutazione

dei soli profili glicemici da autocontrollo, anche con trend in direzione opposta rispetto alle indicazioni fornite dai glucometri. L'orario notturno si identifica come quello più critico per le scelte di terapia, anche in relazione alla scarsità dei dati abitualmente raccolti in tale periodo con il solo autocontrollo. La maggior variabilità nelle modifiche terapeutiche sulle ore della notte, dopo monitoraggio, è verosimilmente legata all'abituale minor effettuazione di controlli sistematici in questi orari, che può "selezionare" in modo fuorviante prevalentemente gli eventi ipoglicemici "sintomatici", limitando l'aggressività terapeutica. Il tempo limitato della registrazione del monitoraggio (1 settimana) richiederebbe ulteriore valutazione di controllo a distanza dalle modifiche effettuate, per conferma della correzione dei trend evidenziati. L'analisi comparativa dei nostri dati, pur se su una casistica decisamente limitata, conferma che l'utilizzo dei tracciati di monitoraggio continuo del glucosio rappresenta un'importante fonte di informazioni nell'ottimizzazione della terapia insulinica, che necessita però di esperienza "sul campo" degli specialisti diabetologi coinvolti, per non limitare l'efficacia delle potenzialità offerte dall'uso di una tecnologia avanzata.

Caso clinico: sindrome ipoglicemica autoimmune indotta da anticorpi anti-insulina policlonali (sindrome di Hirata) insorta in seguito all'uso di acido alfa lipoico

L. Molteni¹, C. Magni¹, L. Malinverno², M.E. Biella², G. Galvani²

¹ U.O.S. di Diabetologia ed Endocrinologia; ² U.O. di Patologia Clinica, Laboratorio di Biologia molecolare - Ospedale Sacra Famiglia-Fatebenefratelli, Erba (CO)

Introduzione. La sindrome di Hirata è una rara patologia autoimmune caratterizzata da severe ipoglicemie spontanee, associate ad alti livelli sierici di insulina totale e ad alti titoli di autoanticorpi anti-insulina (IAA). Si tratta di una patologia estremamente rara nella razza caucasica, mentre risulta molto più frequente in Giappone, ove si associa a particolari alleli HLA di classe II molto frequenti nelle popolazioni orientali. Tale sindrome si può manifestare spontaneamente o, in particolare la forma provocata da IAA policlonali, in seguito all'assunzione di alcuni farmaci. Gli Autori riportano infatti che circa il 50% dei pazienti aveva assunto nelle settimane antecedenti all'esordio della sindrome farmaci contenenti gruppi sulfidrici, come il metimazolo, il carbimazolo, la penicillamina, la tolbutamide. Dal punto di vista clinico, i sintomi prevalenti sono caratterizzati da frequenti ipoglicemie spontanee (prevalentemente post prandiali ma anche a digiuno); le crisi ipoglicemiche sembrano essere correlate alla brusca dissociazione degli immunocomplessi circolanti di autoanticorpi e insulina e all'improvvisa liberazione di insulina biologicamente attiva.

Caso clinico. Nel gennaio 2013 è giunta alla nostra attenzione la Sig.ra A.F., di 82 anni, inviata dal curante per il riscontro di frequenti ipoglicemie nelle ultime settimane.

In anamnesi si segnalava osteoporosi fratturativa con radicolopatia lombare, ipertensione arteriosa, pregressa tromboembolia polmonare nel 2007. Anamnesi familiare positiva per diabete mellito di tipo 2. La paziente assumeva in terapia cronica Telmisartan/Idroclorotiazide 80/12.5 mg, Calcio + Colecalciferolo 500/400 mg, Omeprazolo 20 mg, ASA 75 mg; inoltre la paziente riferiva di aver assunto circa 1 mese prima dell'inizio della sintomatologia un integratore suggerito dall'ortopedico curante per il trattamento della neuropatia con la seguente composizione: Acido alfa-Lipoico 500 mg, L-acetilcarnitina 200 mg, Etanolamina 10 mg, vitamina B6 e vitamina E; tale integratore era stato assunto per circa 20 giorni e poi era stato sospeso per mancato beneficio.

La paziente lamentava da alcune settimane la comparsa di tremori, vertigini, sensazione di malessere che regredivano dopo l'assunzione di cibo; esibiva un diario glicemico con misurazioni effettuate mediante reflattometro con frequenti ipoglicemie (spesso al di sotto di 40 mg/dL), sia post prandiali che a digiuno.

Alla visita ambulatoriale l'esame obiettivo generale risultava sostanzialmente nei limiti di norma; PA 120/70; peso 46 kg, h 150 cm, BMI 20,67.

Veniva dunque richiesto un approfondimento mediante esami ematochimici: Glicemia 59 mg/dL, Insulinemia 131 µU/mL (v.n. <25), C peptide 10.1 ng/mL, HbA1c 6.0% Cortisolo basale 578 nmol/L; esami di funzione epatica, renale, TSH nei limiti di norma, Ab anti tireoglobulina e anti tireoperoxidasi negativi.

Visto il rapporto insulina/glicemia francamente patologico associato all'insorgenza sempre più frequente di ipoglicemie, veniva richiesta una Tac Toraco-Addominale con mezzo di contrasto che risultava sostanzialmente nei limiti di norma; in particolare veniva esclusa la presenza di neoplasie neuroendocrine pancreatiche.

Veniva inoltre effettuata la ricerca di Ab anti insulina, che risultavano ripetutamente positivi ad alto titolo (660 U.A., v.n.<5, metodo Radio Binding Assay). Anticorpi anti GAD negativi. L'elettroforesi sieroproteica mostrava un quadro di ipogammaglobulinemia policlonale, l'immunofissazione escludeva la presenza di componenti monoclonali circolanti.

Veniva posta diagnosi di Sindrome di Hirata indotta da autoAb anti-insulina policlonali; in diagnosi differenziale rientravano le ipoglicemie reattive, l'insulinoma, l'ipoglicemia factitia, escluse dai dati anamnestici, laboratoristici e strumentali.

La signora A.F. veniva educata all'assunzione frazionata di carboidrati e all'esclusione di zuccheri semplici dalla dieta. Dopo circa 1 mese si assisteva ad una regressione spontanea delle ipoglicemie, che attualmente sono cessate anche in presenza di una dieta libera. Il controllo degli autoanticorpi anti-insulina dopo 3 mesi è risultato ancora positivo ma con un titolo nettamente ridotto (30 U.A.).

Discussione. L'acido alfa-lipoico, assunto dalla paziente nelle settimane antecedenti all'esordio della sintomatologia, è un componente comune di molti integratori utilizzati per il trattamento delle neuropatie periferiche. Dal punto di vista della struttura chimica, l'acido alfa-lipoico contiene un gruppo sulfidrico simile a quello di alcuni altri farmaci la cui assunzione è stata associata alla sindrome ipoglicemica autoimmune. In letteratura sono stati descritti solo 3 casi di sindrome di Hirata indotta dall'uso di acido alfa-lipoico; tutti i soggetti presentavano un profilo HLA DR4/DQ3.

È attualmente in corso la caratterizzazione genetica della paziente, per valutarne l'eventuale predisposizione alla sindrome.

Conclusioni. La sindrome di Hirata rappresenta una rara causa di ipoglicemia, indotta da anticorpi anti-insulina. Nel caso clinico in oggetto, l'acido alfa-lipoico, un componente apparentemente innocuo di alcuni integratori per il trattamento delle neuropatie, potrebbe aver scatenato l'insorgenza della sindrome, che è poi regredita spontaneamente alcune settimane dopo la sospensione della terapia. Nonostante la patologia sia estremamente rara, se ne raccomanda pertanto l'utilizzo cauto in particolare in soggetti geneticamente predisposti alla patologia.

Utilizzo di penne preriempite e aghi di sicurezza in ospedale: presentazione di un progetto pilota

C.S. Poerio¹, A. Braus², G. Veronesi⁶, F. Coletti¹, E. Rossi^{3,4}, M. Pianazza⁵, R. Crippa³, B. Ferraro⁴, P. Sganzerla⁵, M. Destro³, L. Gilberti², A.C. Bossi¹

¹ U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia; ² U.O. Farmacia, ³ U.O. Medicina Prima Osservazione/Medicina Generale; ⁴ U.O. Stroke Unit/Neurologia; ⁵ U.O. U.C.C./Cardiologia, Dipartimento Scienze Mediche - A.O. Treviglio (Bg); ⁶ Centro Ricerche EPIMED - Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Premessa. Il sistema di riferimento per la terapia insulinica ospedaliera è costituito da siringhe e flaconi multiuso. Gli iniettori a penna, introdotti per auto-somministrazione, hanno una praticità d'uso che può permetterne un utilizzo anche in ambiente ospedaliero purché i costi siano sostenibili e sia garantita la sicurezza degli operatori.

Scopo dello studio. È stato disegnato un progetto pilota per confrontare il sistema "siringhe/ flaconi" (attualmente in uso nel nostro ospedale) rispetto a "penne preriempite/ aghi di sicurezza" nella gestione della terapia insulinica per diabetici ospedalizzati, al fine di valutare i seguenti *outcomes*:

a) **preferenza del personale infermieristico** relativamente all'utilizzo dei dispositivi di rilascio insulinico a penna preriempita rispetto al metodo tradizionale (sistema flacone/siringhe), dopo un periodo di prova con penne per insulina in tre reparti ospedalieri; a tale scopo è stata validata la versione italiana del questionario "Nursing Satisfaction Survey" (NSS) proposto da Davis et al.⁽¹⁾;

b) **grado di soddisfazione del paziente** verso la tecnica utilizzata per la somministrazione dell'insulina durante il ricovero. È stato selezionato, per questo scopo, il questionario WHO- Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ), validato in versione italiana da Nicolucci et al.⁽²⁾;

c) **costo delle unità di insulina** in base all'utilizzo del sistema flacone/siringhe oppure penne preriempite/ aghi di sicurezza, per paragonare i costi totali legati a ciascun metodo, considerando i costi relativi all'acquisto (da parte dell'A.O.) dei farmaci, delle penne preriempite, degli aghi di sicurezza, delle siringhe. Ci riserveremo poi di elaborare i costi

complessivi sulla base dei costi indiretti considerando il numero di punture accidentali e il costo potenziale che ne deriva. Secondo i dati del gruppo di studio PHASE ("People for Healthcare Administration Safety and Efficiency")⁽³⁾ nel nostro paese il costo medio relativo alla diagnostica, alla profilassi e al monitoraggio post- esposizione, in caso di puntura accidentale con taglienti contaminati, è di circa 850 euro per evento. Verranno considerati anche i costi derivanti da eventuali sprechi conseguenti alla fornitura del flacone per insulina/siringhe o della penna preriempita/ aghi alla dimissione. Verranno registrati il numero di emergenze ipoglicemiche e il numero di eventi iperglicemici che hanno determinato specifiche attività sanitarie, poiché possono interferire con la durata del ricovero;

d) **sicurezza:** mediante quantificazione del numero di punture accidentali (confronto tra i due periodi di osservazione) e degli errori potenziali rilevati ("near misses");

e) **outcomes clinici:** non verranno considerati come *outcomes* specifici dello studio, a causa delle difficoltà nel valutare l'impatto di ciascun metodo sul compenso glicometabolico per un breve periodo quale è la degenza ospedaliera media. Tuttavia ci riserveremo di valutare come possibile *outcome* clinico secondario l'impatto di ciascun metodo di somministrazione insulinica sul tasso di eventi ipo- e iperglicemici, così come la persistenza, al domicilio, del trattamento insulinico consigliato alla dimissione ospedaliera.

Materiali e metodi. Da ottobre 2012 ad aprile 2013 sono stati arruolati consecutivamente i pazienti diabetici ricoverati in terapia insulinica multi-iniettiva (con schema "Basal-bolus" o "Basal-plus") in 3 UU.OO. dell'ospedale di Treviglio aventi caratteristiche di gestione di malati critici e acuti: Unità di Cure Coronariche/Cardiologia, Stroke Unit/Neurologia, Medicina Prima Osservazione/Medicina Generale. Durante il 1° trimestre i degenti hanno ricevuto trattamento insulinico standard (flacone/siringhe). Nel 2° trimestre invece è stata introdotto il trattamento sperimentale con penne preriempite per insulina (Humalog KwikPen® e Lantus SoloStar®) e aghi dotati di dispositivo di sicurezza conformi alla direttiva europea 2010/32/UE (Autoshield Duo®).

Risultati. Nel 1° trimestre sono stati arruolati 122 pazienti; 113 nel 2° trimestre. Abbiamo registrato su apposito file tutti i dati relativi al numero e al tipo di somministrazioni di insulina, alla quantità (espressa in UI), ai costi (delle insuline, delle siringhe, degli aghi). Si è proceduto a somministrare i questionari di gradimento sia ai pazienti, sia agli operatori sanitari coinvolti. Sono stati registrati i casi di puntura accidentale e i *near misses* per una più completa valutazione dei costi complessivi. Sono stati raccolti, infine, gli eventi ipoglicemici e iperglicemici clinicamente significativi, oltre a informazioni sul grado di compenso metabolico ed all'effettivo utilizzo delle terapie consigliate alla dimissione.

Conclusioni. Questo studio pilota è il primo in Italia a valutare grado di preferenza del personale infermieristico, grado di soddisfazione del paziente, costo-efficacia e sicurezza degli iniettori a penna preriempiti per insulina e degli aghi di sicurezza conformi alle direttive europee per un utilizzo ospedaliero in pazienti sottoposti a trattamento insulinico intensivo. L'analisi degli *outcomes* primario e secondari potrebbe permettere di comprendere se sia proponibile procedere ad un più esteso utilizzo del sistema penne preriempite per insulina/ aghi di sicurezza durante la degenza, mediante inserimento dei *devices* nel prontuario ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis EM, Bebee A, Crawford L, Destache C. Nurse satisfaction using insulin pens in hospitalized patients. *Diabetes Educ* 35(5): 799-809, 2009. Epub 2009 Jul 24.
2. Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, Zoppini G, Muggeo M, Squatrito S, Corsi A, Lostia S, Pappalardo L, Benaduce E, Girelli A, Galeone F, Maldonato A, Perriello G, Pata P, Marra G, Coronel GA. Validation of the Italian version of the WHO-Well-Being Questionnaire (WHO-WBQ) and the WHO-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ). *Diabetes Nutr Metab* 17(4): 235-43, 2004.
3. Gruppo di studio PHASE. Prevenzione dell'esposizione occupazionale al rischio biologico derivante da lesione percutanea accidentale (puntura, ferita, taglio) nel settore ospedaliero e sanitario. Compendio tecnico e raccomandazioni per il recepimento e l'attuazione in Italia della Direttiva 2010/32/UE del Consiglio dell'Unione Europea. Roma, luglio 2012.

Validazione del "Nursing Satisfaction Survey" per indagare la soddisfazione degli infermieri ospedalieri nella somministrazione della terapia insulinica mediante sistema "flacone/siringhe" o "penne preriempite/ago di sicurezza"

C.S. Poerio¹, G. Veronesi⁵, A. Braus², G. Meregalli¹, A. Balini¹, D. Berzi¹, F. Coletti¹, F. Ferri¹, E.G. Galli³, G. Voddo³, M. Destro⁴, L. Gilberti², A.C. Bossi¹

¹ UO Malattie Metaboliche e Diabetologia; ² UO Farmacia; ³ UO Nefrologia; ⁴ Dipartimento Scienze Mediche - A.O. Treviglio (Bg); ⁵ Centro Ricerche EPIMED - Epidemiologia e Medicina Preventiva, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Premessa. Non sono disponibili questionari italiani validati atti ad indagare la soddisfazione del personale infermieristico rispetto al metodo utilizzato per la somministrazione della terapia insulinica in ambiente ospedaliero. Davis et al.⁽¹⁾ hanno proposto di valutare tale aspetto utilizzando un questionario suddiviso in tre sezioni principali: a) dati relativi all'attività lavorativa degli infermieri e la loro esperienza riguardo l'utilizzo degli iniettori a penna; b) confronto tra iniettori a penna preriempita e siringhe/flaconi multiuso, considerando la praticità, il tempo impiegato nella somministrazione, la correttezza della dose somministrata; c) considerazioni sul tempo impiegato per insegnare al paziente come autosomministrarsi insulina. Tale questionario è stato ricavato da altri questionari precedentemente pubblicati, validati e non, come "The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ)⁽²⁾, "Patient Satisfaction with Insulin Therapy" (PSIT)⁽³⁾ e "The Insulin Injection Preference Questionnaire" (IIP-q)⁽⁴⁾. Tuttavia, questi questionari sono stati predisposti per valutare la

soddisfazione dei pazienti nei confronti del metodo utilizzato per l'autosomministrazione insulinica domiciliare.

Scopo. Testare e validare una versione italiana del "Nursing Satisfaction Survey" (NSS)⁽¹⁾ in modo tale da ottenere un questionario utilizzabile nel nostro Paese per comprendere il grado di soddisfazione del personale infermieristico ospedaliero che effettua terapia insulinica mediante il sistema tradizionale (flaconi/siringhe) oppure con gli iniettori a penna preriempiti/ago di sicurezza.

Materiali e metodi. Previa autorizzazione da parte dell'Autore, abbiamo tradotto il questionario NSS adattando le domande alla realtà italiana. Il questionario è stato così somministrato a 44 infermieri del Dipartimento Scienze Mediche dell'AO Treviglio (Bg); i dati ottenuti sono stati sottoposti ad approfondita analisi statistica descrittiva.

Risultati. La compilazione è risultata buona, con ottima qualità dell'inserimento (nessun dato fuori dalla scala prevista). Oltre l'88% dei questionari è risultato completo per quanto riguarda la sezione di maggiore interesse (domande sulla preferenza penne/siringhe). Ad una analisi di consistenza interna su questo aspetto si è rilevato un indicatore alpha di Cronbach molto elevato (0.905) sia nel campione complessivo, sia per anzianità lavorativa, esperienza nella somministrazione di insulina ed esperienza precedente con le penne. Dall'analisi di correlazione tra gli 8 item sulla preferenza penna/siringhe emerge che la "innovazione" è maggiormente legata a semplicità d'uso, comfort per il paziente e comodità. Infine l'analisi fattoriale conferma l'esistenza di due componenti che determinano la soddisfazione dell'infermiere: una legata alla praticità nella preparazione/somministrazione dell'insulina e alla comodità; l'altra legata a semplicità d'uso, comfort per il paziente, sicurezza e tempo.

Conclusioni. Si è rilevata una buona completezza (sempur migliorabile), un'ottima consistenza interna, con presenza di due fattori chiaramente distinguibili (disponibilità/comodità della somministrazione; comfort del paziente, sicurezza e tempo). Questi aspetti permettono di considerare NSS (versione italiana) un questionario affidabile, ora validato, per indagare la soddisfazione infermieristica per la somministrazione insulinica in ambiente ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis EM, Bebee A, Crawford LA, Destache C. Nurse Satisfaction Using Insulin Pens in Hospitalized Patients. *The Diabetes Educator* 35: 799, 2009.
2. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers. 111-132, 1994.
3. Cappelleri JC, Gerber RA, Kourides IA, et al. Development and factor analysis of a questionnaire to measure patient satisfaction with injected and inhaled insulin for type I diabetes. *Diabetes Care*. 23:1799-1803, 2000.
4. Szeinbach SL, Barnes JH, Summers KH, et al. Development of an instrument to assess expectations of and preference for an insulin injection pen compared with the vial and syringe. *Clin Ther*. 26: 590-597, 2004.

Il trapianto di fegato migliora la funzione beta cellulare, la sensibilità insulinica e può indurre regressione del diabete mellito di tipo 2 nei pazienti affetti da cirrosi epatica

D. Zimbalatti¹, V. Grancini¹, M.E. Lunati¹, L. Boselli², P. Beck-Peccoz¹, R. Bonadonna², E. Orsi¹

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano; ² Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Verona ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

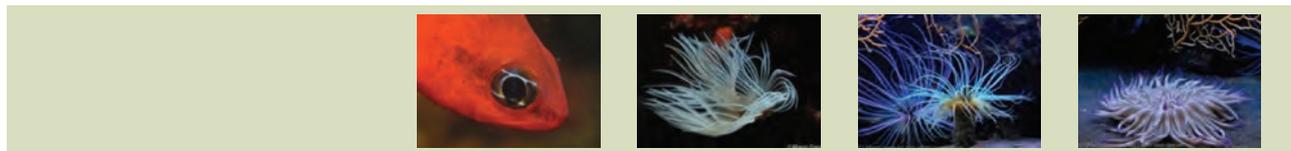
Back ground. Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) si sviluppa in una percentuale variabile di pazienti candidati a trapianto di fegato (LT). Dopo LT, il ruolo giocato dalla secrezione e dall'azione insulinica nel determinare cambiamenti della tolleranza glucidica non è ancora noto. Scopo di questo studio è il monitoraggio della tolleranza al glucosio, della funzione beta cellulare e della sensibilità insulinica in una coorte di pazienti sottoposti a LT, al fine di individuare il/i fattore/i determinanti cambiamenti dell'omeostasi glucidica.

Materiali e metodi. 48 pazienti con cirrosi epatica (33M/15F, età 52 ± 16 anni) sono stati studiati sia prima che a 3, 6, 12 mesi dopo LT mediante il test di tolleranza orale al glucosio con prelievi seriati fino a 180 minuti (OGTT lungo). I pazienti sono stati classificati in Non Converters (NC), ovvero i pazienti che hanno mantenuto lo stato di euglicemia o quello di DMT2, in Converters a DMT2 (C) o in Regressors allo stato euglicemico (R). La funzione beta cellulare è stata determinata mediante le curve modello di glucosio/C-Peptide

presenti allo stato dell'arte, ottenute durante OGTT lungo. Due sono le componenti chiave del modello: il controllo derivativo (DC: la quantità di insulina secreta in risposta al tasso di incremento di glucosio nel plasma; unità: $[\text{pmol m}^{-2} \text{BSA}]/[\text{mM min}^{-1}]$) e il controllo proporzionale della funzione beta cellulare (PC: risposta alla concentrazione assoluta di glucosio, presentato come curva dose-risposta che mette in relazione la glicemia con il tasso di secrezione insulinica a concentrazioni di glucosio predeterminate di 5.5, 8.0, 11.0, 15.0 e 20.0 mM; unità: $\text{pmol min}^{-1} \text{m}^{-2} \text{BSA}$). L'indice OGIS, importante indice surrogato della sensibilità insulinica, è stato calcolato mediante i dati relativi a glucosio/insulina derivati dall'OGTT.

Risultati. Nel 45% dei pazienti è stata posta diagnosi di DMT2 prima del LT. Dopo il trapianto la tolleranza al glucosio è migliorata progressivamente: la prevalenza di diabete è scesa a 40.3%, 30.2% e 24.3% a 3, 6 e 12 mesi, rispettivamente ($P < 0.05$). Non sono stati riscontrati C. All'analisi multivariata, la breve durata dell'epatopatia e più alti livelli di colesterolo HDL al basale sono risultati predittori significativi ($P < 0.05$) di R. Il gruppo R ($P < 0.02$), ma non il gruppo NC ($P = 0.29-086$), ha mostrato un miglioramento significativo nel DC della funzione beta cellulare. Il gruppo di non-diabetici NC e di R hanno mostrato un miglioramento progressivo del DC della funzione beta cellulare (non-diabetici NC: $P = 0.02-0.03$; R: $P = 0.001-0.02$) e dell'indice OGIS (non-diabetici NC: $P = 0.02$; R: $P = 0.0001$), mentre tale miglioramento non si è verificato nel gruppo dei diabetici NC. Le terapie assunte nel pre e nel post-LT sono risultate di minore influenza.

Conclusioni. Nei pazienti cirrotici, il trapianto epatico molto spesso è associato a miglioramento progressivo e marcato della funzione beta cellulare e della sensibilità insulinica, che in una parte dei pazienti diabetici esita nella regressione della malattia. I pazienti diabetici con lunga storia di epatopatia e basso colesterolo HDL sono resistenti agli effetti benefici del LT sul metabolismo glucidico.



Riunione Regionale AMD-SID Campania 2013

4 Maggio 2013

Autogestione e monitoraggio glicemico nel paziente con diabete insulino-trattato in relazione al consumo di un pasto standard (progetto "Pa.sto Sta.ndard" AMD - Regione Campania)

A. Perrelli, R. Acampora, U. Amelia, C. Aragiusto, P. Auletta, A. Bova, M. Ciotola, M. Cutolo, G. D'Alessandro, N. De Rosa, G. De Simone, S. De Riu, L. Improta, C. Lambiase, L. Lucibelli, E. Maglione, S. Masi, G. Memoli, P. Memoli, G. Mitrano, C. Pentangelo, E. Petraroli, M. Riccio, M. Rinaldi, E. Rossi, B. Tizio, A. Botta

Premessa. L'autocontrollo è uno degli strumenti necessari per mettere in atto comportamenti virtuosi utili a migliorare il compenso glicemico e la qualità di vita per la persona con diabete (PwD). Scopo del progetto è stato quello di osservare quanto l'autocontrollo strutturato alla base dell'autogestione della terapia insulinica possa incidere sui comportamenti in PwD in situazione di "routinaria anomalia".

Descrizione. Sono state osservate 240 PwD insulino-trattate (provenienti dalle cinque province campane afferenti a 24 Centri di diabetologia, in occasione di un "pasto fuori casa"). Prima della consumazione del pasto costituito da una pizza "Margherita", le PwD eseguivano una glicemia, quindi venivano a conoscenza del pasto da consumare e poi praticavano liberamente la terapia insulinica. Una glicemia capillare era misurata un'ora e due ore dopo l'inizio del pasto; una determinazione della glicemia capillare veniva eseguita a digiuno, al risveglio, il giorno successivo presso il proprio domicilio. Le determinazioni della glicemie capillari erano eseguite sempre con lo stesso tipo di glucometro prescelto (Accu-chek Mobile, Roche Diagnostics). I dati raccolti sono stati valutati statisticamente per gruppi di pazienti $Media \pm DS$. Risultati Sono state ammesse alla valutazione statistica 217 PwD delle 240 arruolate; il 10.14% aveva meno di 35 anni, il 58.06% tra 35 e 65 anni, il 31.80% più di 65 anni. Erano in trattamento con insulina da oltre 5 anni 145 PwD mentre 72 PwD praticavano insulina da meno di 5 anni. I maschi erano 137 (63.1%) con diagnosi di DM tipo 1 nel 18.4% dei casi e DM tipo 2 nel 42.9% mentre le femmine (il 36.9%) erano per il 9.7% DM tipo1, il 26.1% DM tipo2 e il 2.8% DM tipo LADA. Le PwD che hanno dichiarato di aver seguito un corso di ETS sono il 37.8%, mentre il 68.2% dichiara di aver ricevuto solo generiche informazioni su come variare la dose di Insulina. Non vi era differenza tra le PwD in trattamento con insulina da più o meno di 5 anni per quanto riguarda l'aver frequentato corsi di ETS; invece coloro che erano in trattamento con insulina da più di 5 anni mostravano migliori conoscenze e abilità nel variare la dose di insulina. Solo il 39.6% delle PwD ha eseguito un supplemento di insulina

ed erano coloro che avevano seguito corsi di E.T.S. (86%). Conoscevano il rapporto insulina/ CHO 39 pazienti (17.9%). Il 79.7% registra i valori glicemici: il 50.8% su un diario cartaceo, il 29% raccoglie i dati con un supporto informatico. Le glicemie preprandiali erano ottimali nel 31% dei casi con valori >180 mg/dL nel 32%; a 2 ore dal pasto il 51.6% aveva una glicemia <180 mg/dL; il mattino successivo il 55% aveva una glicemia sotto i 130 mg/dL con il 2.8% di ipoglicemie al risveglio.

Conclusioni: Questi dati confermano la necessità di implementare corsi di educazione di ETS e comunque di inserire in ogni controllo ambulatoriale un feed back con il paziente sulla reale applicazione dell'autocontrollo non limitato solo all'esecuzione di glicemie capillari.

Effetti di diete ricche in polifenoli e/o acidi grassi n-3 sui livelli plasmatici di chilomicroni e VLDL

S. Coccozza¹, G. Annuzzi¹, L. Bozzetto¹, G. Della Pepa¹, G. Della Corte¹, R. Giacco², P. Cipriano¹, A. Mangione¹, G. Costabile¹, G. Anniballi¹, C. Vetranì¹, F. Conte¹, A. Rivieccio¹, L. Patti¹, G. Riccardi¹, A.A. Rivellese¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli, Italia; ² Istituto di Scienza dell'Alimentazione, CNR, Avellino

Razionale. La lipemia postprandiale è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. L'approccio dietetico rappresenta una delle possibili strategie per la riduzione del rischio cardiovascolare. In particolare i polifenoli e gli acidi grassi n-3 sono stati associati ad una riduzione di tale rischio, ma non è noto se ciò sia legato ad effetti sulla lipemia postprandiale.

Scopo. Valutare gli effetti di diete ricche in polifenoli e/o acidi grassi n-3 sui livelli plasmatici a digiuno e postprandiali delle lipoproteine ricche in trigliceridi in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare.

Materiali e metodi. 78 soggetti, di età compresa tra i 35 e i 70 anni, sovrappeso/obesi, con circonferenza vita elevata ed almeno una delle componenti della sindrome metabolica, sono stati randomizzati a seguire per 8 settimane una tra le seguenti diete: (A) controllo, povera in polifenoli e acidi grassi n-3, (B) ricca in acidi grassi n-3, (C) ricca in polifenoli, (D) ricca in acidi grassi n-3 e polifenoli. Le diete erano isocaloriche e simili per contenuto in grassi saturi, MUFA, colesterolo, carboidrati, fibre, proteine e vitamine. Prima e dopo le 8 settimane d'intervento, sono state determinate le concentrazioni di lipidi nel plasma e nelle frazioni lipoproteiche separate con ultracentrifugazione in gradiente di

densità, sia a digiuno che nelle 6 ore successive ad un pasto ricco in grassi della stessa composizione delle diete assegnate.

Risultati. L'adesione alle diete è stata ottimale e non si sono osservate variazioni di peso corporeo. I livelli plasmatici di trigliceridi a digiuno e postprandiali (AUC) si sono ridotti significativamente dopo le diete B, C e D rispetto alla dieta A. Le aree incrementali dei trigliceridi e del colesterolo nei chilomicroni si sono ridotte dopo la dieta B ($p < 0.05$). Le aree incrementali dei trigliceridi e del colesterolo nelle VLDL grandi si sono ridotte dopo la dieta C e dopo la dieta D ($p < 0.05$).

Conclusioni. I risultati dello studio indicano che diete naturalmente ricche in acidi grassi n-3 e/o polifenoli riducono i livelli plasmatici di trigliceridi a digiuno e postprandiali principalmente mediante un effetto sui chilomicroni (acidi grassi n-3) o sulle VLDL grandi (polifenoli); questi effetti potrebbero influenzare positivamente il rischio cardiovascolare.

Effetti di diete ricche in polifenoli e/o acidi grassi n-3 sullo stress ossidativo in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare

G. Della Pepa, G. Annuzzi, G. Costabile, L. Bozzetto, S. Coccozza, G. Della Corte, A. Giacco, M. Vitale, E. Griffo, L. Di Marino, G. Riccardi, A.A. Rivellese

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli, Italia

Razionale. Lo stress ossidativo è coinvolto nella patogenesi di numerose patologie croniche, incluse le patologie cardiovascolari. La dieta potrebbe avere effetti benefici sulla riduzione dello stress ossidativo. Recentemente, è stato posto particolare interesse ai polifenoli, tra i più importanti antiossidanti della dieta, e agli acidi grassi n-3.

Scopo. Valutare gli effetti di diete ricche in polifenoli e/o acidi grassi n-3 sulla concentrazione urinaria dell'isoprostano F2, ottimo biomarker in vivo dello stress ossidativo, in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare.

Materiali e metodi. 78 soggetti, di età compresa tra i 35 e i 70 anni, sovrappeso/obesi, con circonferenza vita elevata ed almeno una delle componenti della sindrome metabolica, sono stati randomizzati a seguire per 8 settimane una tra le seguenti diete: (A) controllo, povera in polifenoli e acidi grassi n-3, (B) ricca in acidi grassi n-3, (C) ricca in polifenoli, (D) ricca in acidi grassi n-3 e polifenoli. Le diete erano isocaloriche e simili per contenuto in grassi saturi, MUFA, colesterolo, carboidrati, fibre, proteine e vitamine. L'analisi chimica dell'isoprostano F2 è stata effettuata su un campione delle urine delle 24 ore, prima e dopo le 8 settimane d'intervento, centrifugato a 4° C e conservato a -80° C fino all'analisi chimica mediante metodo immunoenzimatico.

Risultati. L'adesione alle diete è stata ottimale. La concentrazione urinaria di isoprostano F2, simile nei 4 gruppi prima dell'intervento, si è ridotta del 19% e del 23% rispettivamente con la dieta C e D ($p < 0.05$) rispetto alla dieta A ($p < 0.05$). Combinando i gruppi assegnati alle diete ricche in polifenoli (C+D) la concentrazione urinaria dell'isoprostano

F2 si è ridotta del 21% rispetto ai gruppi assegnati alle diete povere in polifenoli (A+B), ($p < 0.01$); non si sono osservate variazioni significative nei soggetti che avevano consumato la dieta ricca in acidi grassi n-3.

Conclusioni. I risultati dello studio indicano che diete arricchite in polifenoli riducono lo stress ossidativo; questi effetti potrebbero ridurre potenzialmente il rischio cardiovascolare.

L'assistenza al paziente con "diabesità" nella Regione Campania

A cura del Gruppo di studio AMD Campania "Diabesità: dalla prevenzione alla chirurgia bariatrica" G. Borrelli³, C. Brancario⁴, P. Calatola⁵, D. Carleo⁷, G. Clemente⁵, A. Dato², D. Di Tommaso⁷, M. di Tuoro, G. D'Alessandro², F. Fico⁷, M. Gicchino⁴, R. Gualdiero³, G. Iacomino⁷, M.R. Improta², G. Marino, E. Martedi², D. Oliva⁵, D. Pascucci⁹, O. Romano⁴, M. Petrizzo⁴, M. Rispoli⁵, L. Sardelli⁷, P. Scognamiglio⁶, L.A. Stile², G. Saldalamacchia¹, A. Vecchiato², E. Visconti⁵, L. Improta²

¹ DAI di Clinica medica e Chirurgia "Federico II"; ² ASLNa3; ³ ASLNa1; ⁴ UOC Endocrinologia e Malattie Del Metabolismo SUN; ⁵ ASLSa1; ⁶ ASLce; ⁷ ASLNa2; ⁸ Dipartimento di medicina clinica e sperimentale SUN; ⁹ ASLbn

Introduzione. La Campania è la regione con la più alta prevalenza di sovrappeso/obesità in età adulta (50,6% contro il 42,9% della media nazionale). La prevalenza di sovrappeso/obesità nella popolazione diabetica campana è dell'81%, con un 38,8% di obesità conclamata, ed è purtroppo in aumento anche la obesità severa (IMC > 40 kg/m²). La presenza di obesità contribuisce ad incrementare in modo drammatico la morbilità, l'invalidità e la mortalità dei pazienti diabetici. L'approccio assistenziale è diverso nelle varie realtà. Abbiamo ritenuto necessario fare una fotografia sugli strumenti utilizzati.

Metodi. È stato valutato l'approccio dietetico nutrizionale e terapeutico a cui si sottopongono i pazienti obesi, a quali delle figure professionali si rivolgono e come vengono gestiti dal punto di vista assistenziale.

Un questionario indagante l'anamnesi ponderale, diete effettuate (modelli di dieta e assunzione di integratori alimentari e/o farmaci), interventi di chirurgia bariatrica e presenza di disturbi del comportamento alimentare (DCA) è stato somministrato a una popolazione di pazienti obesi diabetici tipo 2 e solo obesi di età compresa tra 18 e 70 aa e BMI > 30kg/m².

Risultati. Sono stati intervistati 534 pz, 207 maschi e 327 femmine; nel 42% dei pz (n. 227) l'obesità (BMI medio 35 kg/m²) era associata a DM tipo 2. Nel 54% si riscontrava sedentarietà e nel 48% tabagismo. Nella quasi totalità dei pz si riscontravano note di DCA. Riguardo alle tipologie di interventi dietetologici e/o farmacologici e/o chirurgici finalizzati alla perdita di peso, 176 pz riferivano un'esperienza di diete autogestite. Il 18,5% dei pz si è affidata a diete iperproteiche sbilanciate, di cui quasi 2/3 con l'integrazione di preparazioni galeniche. Il 6,9% dei pz si è affidata a modelli dietetici formulati da personal trainer operanti in palestre. Solo il 39,7% degli obesi ed il 28,2% degli obesi diabetici si sono affidati ri-

spettivamente alle cure del diabetologo e del nutrizionista. Il 4.3% degli obesi riferisce di essere stato sottoposto a un intervento di chirurgia bariatrica. Nella quasi totalità della popolazione si assisteva a un recupero del peso perso.

Conclusioni. Il nostro studio rileva la molteplicità di interventi a cui sono sottoposti i pazienti obesi ed obesi diabetici perlopiù non aderenti alle linee guida "evidence based". L'impegno del nostro gruppo di studio è proporre a livello regionale un modello assistenziale multidisciplinare al paziente obeso diabetico condiviso tra tutte le figure professionali sanitarie coinvolte in questa patologia.

Progetto itinerante per l'implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM) in Campania

R. Fresa, R. Acampora, A. Botta, G. Capuano, G. Castaldo, L. Cerasuolo, M. Colacurcio, G. Corigliano, M. D'Amora, E. De Feo, N. De Rosa, G. De Simone, K. Esposito, I. Gaeta, S. Genovese, L. Improta, F. Innelli, C. Iovine, G. Leccia, M. Locci, P. Martinelli, R. Masella, S. Masi, M. Masulli, P. Mattei, A. Mosca, R. Papa, M. Parillo, A. Perrelli, M. Pizzo, E. Rossi, T. Spinosa, O. Vaccaro.

Gruppo di Lavoro Campano per l'implementazione delle nuove linee guida sul Diabete Gestazionale

Introduzione. La diagnosi precoce del GDM consente una riduzione del rischio di sviluppare complicanze materno-fetali e permette l'identificazione di una categoria di donne ad elevato rischio metabolico e cardiovascolare. In seguito allo studio HAPO, nel settembre 2011, in Italia si è giunti alla stesura delle raccomandazioni su screening e diagnosi del GDM, a cura del panel: Linea Guida Gravidanza fisiologica e AMD/SID. Contemporaneamente, alcuni diabetologi e ginecologi campani hanno costituito un gruppo di lavoro per promuovere una serie di corsi provinciali allo scopo di diffondere le nuove linee guida, nonché la creazione di una rete di figure professionali (FP) formate sul territorio regionale. **Scopo:** Fornire elementi metodologici e conoscitivi per favorire l'individuazione di donne a rischio di GDM e di complicanze materno-fetali associate; incoraggiare il follow-up postpartum.

Materiali e Metodi. 10 corsi ECM, 3 Napoli e provincia, 3 Salerno e provincia, 2 Caserta e provincia, 1 Avellino e 1 Benevento; unico format e uguali contenuti trasmessi attraverso relazioni frontali e casi clinici; griglia di valutazione finale (facile, non facile, difficile) sul grado di difficoltà per 5 azioni legate ad un possibile percorso diagnostico (individuare fattori di rischio, prescrivere glicemia I° trim, prescrivere curva a 16-18 sett. o 24-28 sett., valutare i risultati, invio a centri dedicati). Docenti del corso: Diabetologi, Ginecologi e Biochimici Clinici; rivolto a: diabetologi, medici medicina generale (MMG), ginecologi, biochimici clinici, tecnici di laboratorio, dietisti, ostetriche della Regione Campania.

Risultati. Sono state formate 602 FP; 241 (40%) medici (96MMG,40%; 71ginecologi,29%); 127(21%) biologi; 70(12%) tecnici; 99(16%) ostetriche; 37(6%) dietisti;

28(5%) infermieri. Le azioni "difficili" o "non facili" (252 su 1131 risposte; 22%) sono risultate: prescrizione della curva 104/252; 41% (diabetologi, MMG, ginecologi), invio in centri dedicati 62/252; 24,6%(MMG, ginecologi); valutazione risultati 48/252; 19% (MMG, ginecologi), "facili" (879/1131; 77,7%): individuazione fattori di rischio (211/879; 24%), prescrizione glicemia I° trim. (156/879; 18%).

Conclusioni. I nostri risultati appaiono incoraggianti in termini di FP totali formate. Uno sforzo maggiore dovrebbe essere fatto per aumentare la percentuale di medici (40%) coinvolti, soprattutto ginecologi e MMG che rivestono un ruolo chiave nell'individuazione dei fattori di rischio e nella diagnosi precoce. Tale considerazione appare in linea con le risposte alla griglia di valutazione che considera gli "atti medici" più difficili, e cioè la prescrizione della curva, la valutazione dei risultati e l'invio in centri dedicati. Da ciò emerge la necessità di un percorso assistenziale condiviso e requisiti minimi per centri dedicati, in rete con tutto il territorio regionale.

Terapia antiaggregante in pazienti con nefropatia diabetica in prevenzione primaria cardiovascolare

A. Pagano, S. Mangiacapra, G. Porta

IV Div. Medicina Interna, Seconda Università di Napoli, Napoli

Background. Le linee guida ADA, così come quelle SID-AMD, suggeriscono di utilizzare una terapia antiaggregante come strategia di prevenzione primaria in pazienti con diabete mellito ad elevato rischio cardiovascolare (rischio a 10 anni 10%). Diversi studi hanno messo in dubbio i vantaggi dell'antiaggregazione in prevenzione primaria, ed hanno evidenziato un maggior rischio di sanguinamento nei pazienti che effettuavano tale terapia. Per migliorare la conoscenza di questo aspetto del trattamento del diabete, abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo.

Metodi. Abbiamo studiato 564 pazienti, con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica (diagnosticata con criteri clinici, cioè microalbuminuria e retinopatia diabetica) in prevenzione primaria cardiovascolare. 242 pazienti sono stati trattati con farmaci antiaggreganti (gruppo A) e 323 non hanno ricevuto tale terapia (gruppo B). I pazienti sono stati sottoposti a visita di follow-up ogni 6 mesi, per 8 anni (2002-2010). Abbiamo confrontato il numero dei MACE (eventi cardiovascolari maggiori) che si è verificato nei pazienti del gruppo A rispetto al numero di MACE verificatisi nei pazienti del gruppo B. Abbiamo usato le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per confrontare la sopravvivenza dei due gruppi. La comparazione è stata effettuata con il Log rank test. Abbiamo utilizzato il modello di regressione di Cox per valutare l'effetto delle covariate indipendenti (terapia antiaggregante, fumo, HbA1c, BMI, pressione arteriosa, colesterolo totale, sesso) sull'endpoint primario (verificarsi di MACE).

Risultati. Abbiamo verificato 49 MACE nei pazienti del gruppo A e 52 nei pazienti del gruppo B (OR = 1.32, 95% CI = 0,86-2,04). Di questi, 22 MACE fatali nei pazienti del gruppo A e 20 nei pazienti del gruppo B (OR = 1.52, IC 95% = 0,81-2,85) e 27 MACE non fatali nel gruppo A e 32 nel gruppo B (OR = 1,18, IC 95% = 0,69-2,04). L'analisi delle

curve di sopravvivenza di Kaplan Meier non ha mostrato differenze nell'incidenza di MACE tra i due gruppi di pazienti. L'analisi delle covariate singole non ha mostrato un'influenza della terapia antiaggregante sull'incidenza di MACE.

Discussione. questo studio non ha mostrato una riduzione di MACE nei pazienti con nefropatia diabetica in prevenzione primaria cardiovascolare trattati con farmaci antiaggreganti, rispetto ai non trattati, nonostante l'alto rischio cardiovascolare della popolazione studiata.

Il rinnovo del piano terapeutico per l'autocontrollo glicemico: problema o opportunità?

S. Masi¹, R. Acampora¹, U. Amelia¹, C. Aragiusto¹, A. Bova¹, M. Ciotola¹, D. De Riu¹, O. Egione¹, A. Foglia¹, I. Gaeta¹, S. Galdieri¹, N. Iazzetta¹, M. Laudato¹, L. Lucibelli¹, G. Memoli¹, S. Mignano¹, E. Petraroili¹, G.M. Pozzuoli¹, U. Amelia¹, A. Botta¹, A. Perrelli¹, V. Armentano¹, S. Gentile²

¹ Sezione Regionale AMD Campania; ² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

La direttiva regionale prevede la distribuzione diretta nelle Farmacie provate di presidi (PRE) per l'Autocontrollo Glicemico (SMBG) e di aghi (A) per terapia iniettiva per i pazienti (Pz) con Diabete Mellito (DM), mediante piano terapeutico *on line* (nel 70% della regione) o cartaceo, compilato dal solo diabetologo (D), che deve indicare caratteristiche e quantità dei PRE, in base al piano di cura personalizzato (PC). Tuttavia, esistono alcuni problemi perché spesso: a) al D viene richiesto di cambiare il Glucometro (G) in uso; b) la dispensazione di A da parte del Farmacista (F) non rispetta il PT; c) il D non indica il tipo di G e/o le caratteristiche dell'A.

Scopo. Valutare l'entità di tali problemi per creare un ciclo di miglioramento.

Metodi. Compilazione di questionario (Q) *on line* da parte di un campione di D per esplorare: 1) tipo di struttura dove opera il D; 2) frequenza di richiesta di cambio G⁽¹⁾ e da parte di chi⁽²⁾; 3) addestramento all'uso del diario glicemico (si/no)⁽³⁾; 4) condivisione dei dati di SMBG tra D e Pz⁽⁴⁾; 5) prescrizione in PT delle caratteristiche degli A⁽⁵⁾; 6) frequenza di Pz che possiedono >1 G⁽⁶⁾; 7) ispezione sedi iniezioni⁽⁷⁾.

Risultati. Preliminarmente hanno partecipato all'audit 22 diabetologi, operanti in 6 ASL su 22 Distretti, arruolando 810 diabetici (DM1 11%, DM2 89%), di cui insulino-trattati con penna 45% e siringa 22%, BMI 29,7±5,8kg/m², con durata DM 12,1±8,8 anni. Il cambio del G è richiesto nel 24% dei Pz e nella metà dei casi viene cambiato; il cambio è richiesto nel 42% dei casi dal D, nel 38% dai Farmacisti, nel 10% dal Pz stesso, nell'8% da familiari e nel 2% dal MMG. Nella tabella sono sintetizzati i dati dell'audit in %.

Conclusioni. Prescrivere strisce reattive per SMBG e A è un atto medico che deve tener conto delle caratteristiche del singolo Pz. Il F spesso interferisce con la prescrizione di G del D e questi spesso non indica il G o l'A più adatto al singolo Pz. Il rinnovo del PT è un'occasione di rinforzo e verifica educativa ma nel 62% dei casi non viene nemmeno ispezionata la sede delle iniezioni. I dati dell'Audit regionale evidenziano diverse carenze formative sia nel D che nel Pz. I pz spesso usano in modo inappropriato i PRE per SMBG considerandolo un diritto a prescindere dal piano di cura e forse anche un gadget. È necessario quindi migliorare la *competence* del D, la formazione e la collaborazione del F ed infine l'educazione del Pz per migliorare qualità delle cure e ridurre i costi.

Regolazione glicemica ed ormoni gastrointestinali in pazienti con DM2 ed obesità, 1 anno dopo bypass gastrico o gastrectomia verticale

G. Nosso¹, G. Saldamacchia¹, P.P. Cutolo², M. Cotugno¹, G. Vitolo¹, R. Lupoli¹, E. Griffo¹, G. Vitagliano¹, L. Angrisani², B. Capaldo¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II; ² Dipartimento di Chirurgia, Ospedale S. Giovanni Bosco, Napoli

Introduzione. La chirurgia bariatrica (CB) migliora l'o-meostasi glicemica in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) ed obesità.

Scopo. Valutare sensibilità e secrezione insulinica e la risposta degli ormoni gastrointestinali (GI) in pazienti con DM2 e grave obesità sottoposti a due procedure di CB: bypass gastrico (BG) o gastrectomia verticale (GV).

Materiali e Metodi. In 28 pazienti DM2 obesi di cui 13 sottoposti a BG (6 M; 48 ± 7 anni; 43±6 kg/m² e HbA_{1c} 8 ± 2%, M±DS) e 15 a GV (6 M; 47±10 anni; 45 ± 8 kg/m² e HbA_{1c} 7.7 ± 2%) abbiamo valutato sensibilità e secrezione insulinica mediante OGTT e la risposta degli ormoni GI (GIP, GLP-1 e grelina) ad un pasto misto prima e 1 anno dopo CB.

Risultati. Ad 1 anno, il decremento ponderale era simile con i due interventi (~ 30%) e il 70% dei pazienti andava incontro a remissione del DM2 (glicemia a digiuno < 100 mg/dl ed HbA_{1c} < 6.0% in assenza di terapia ipoglicemizzante) in entrambi i gruppi. La sensibilità insulinica (indice OGIS) aumentava del 66% (p<0.05) dopo BG e del 54% (p<0.05) dopo GV. La secrezione insulinica precoce, espressa dall'indice insulinogenico, aumentava significativamente in entrambi i gruppi (p<0.05 in BG e GV). Il picco di GLP-1 dopo pasto misto, pressoché assente in tutti i soggetti nel pre-operatorio, raddoppiava 1 anno dopo GV (GLP₁₋₃₀ da 3.4±1.3

Addestramento si ⁽³⁾	Condivisione diario si ⁽⁴⁾	Caratteristiche A si ⁽⁵⁾	Possesso >1 G ⁽⁶⁾	Ispezione iniezioni si ⁽⁷⁾
55%	55%	45% penna 22% siringa	8%	43%

a 7.3 ± 4 pM/L, $p=0.045$) e incrementava di circa 7 volte dopo BG (da 6.6 ± 2 a 47 ± 17 pM/L, $p=0.0001$); la secrezione totale e il picco dopo pasto misto di GIP si riducevano dopo entrambi gli interventi ($p=0.005$ - 0.0001) con una soppressione più spiccata dopo BG ($p=0.006$). La secrezione di grelina si riduceva significativamente solo dopo GV (AUC_{0-180'}: da 266 ± 148 a 140 ± 41 pg/ml*180', $p=0.019$) mentre rimaneva invariata dopo BG. L'incremento della secrezione del GLP-1 (Δ AUCi) correlava positivamente con l'incremento della secrezione insulinica ($p=0.04$).

Conclusioni. Secrezione e sensibilità insulinica migliorano nella stessa misura con i due interventi mentre il profilo degli ormoni GI presenta significative differenze. Il ripristino della risposta del GLP-1 sembra essere implicato nella remissione del DM2 dopo BG mentre la soppressione della grelina potrebbe contribuire alla remissione del DM2 dopo GV.

Decremento ponderale e modifiche della composizione corporea in pazienti obesi e obesi diabetici dopo chirurgia bariatrica

G. Vitolo¹, E. Griffo¹, G. Nosso¹, G. Saldamacchia¹, M. Cotugno¹, R. Lupoli¹, G. Vitagliano¹, P.P. Cutolo¹, L. Angrisani², B. Capaldo¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; ² Dipartimento di Chirurgia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Background. La chirurgia bariatrica è efficace nell'indurre una stabile riduzione del peso corporeo con miglioramento delle co-morbidità in pazienti con obesità patologica.

Pochi studi hanno confrontato l'impatto sul peso e sulla composizione corporea di diverse procedure bariatriche in relazione alla presenza di diabete di tipo 2 (DM2).

Scopo dello studio. Analizzare le modifiche del peso e della composizione corporea in pazienti obesi (O) e obesi con DM2 (OD) sottoposti a bypass gastrico (BPG) o gastrectomia verticale (GV).

Materiale e Metodi. 21 pazienti O (8M/13F, età = 37 ± 10 anni; IMC = 46 ± 6 kg/m²) e 20 OD (8M/12F, età = 46 ± 10 , IMC = 43 ± 6 kg/m²) sono stati studiati al basale e 1 anno dopo la procedura bariatrica. In tutti è stata valutata la composizione corporea mediante bioimpedenziometria (Tanita BC 418-MA Segmental Body Composition Analyzer). A parità di IMC pre-intervento, il gruppo O rispetto agli OD presentava una maggiore massa grassa (47 ± 5 vs. $55 \pm 5\%$; $p<0.05$). Dopo 12 mesi dall'intervento il gruppo O presentava un decremento ponderale percentuale significativamente maggiore rispetto al gruppo OD (36 ± 7 vs $29 \pm 7\%$, $p<0.005$).

Risultati. I parametri antropometrici e bioimpedenziometrici dei partecipanti analizzati per presenza o meno di DM2 e tipo di procedura chirurgica sono riportati nella tabella in basso.

Dopo GV, il gruppo O presentava un decremento ponderale percentuale significativamente maggiore rispetto ad OD ($p<0.05$), mentre dopo BPG la riduzione ponderale era della stessa entità nei due gruppi. All'interno di ogni gruppo (O e OD) non si osservavano differenze in termini di calo ponderale e variazione della composizione corporea tra i due tipi di intervento. Il decremento ponderale si correlava con la riduzione della massa grassa e massa magra ($p<0.001$) indipendentemente dal tipo di intervento o dalla presenza di diabete.

Conclusioni. Nei pazienti OD, l'intervento di GV si associa ad un minore decremento ponderale rispetto agli O, mentre non si osservano differenze tra i pazienti O e OB sottoposti a BPG. Né il tipo di intervento né la presenza di diabete influenzano le modifiche della composizione corporea.

	OBESI				OBESI DIABETICI			
	BPG		GV		BPG		GV	
	0	12	0	12	0	12	0	12
N	10		11		9		11	
Sesso (M/F)	5/5		3/8		5/4		3/8	
Età (anni)	31±5		36±13		44±10		47±11	
Peso (kg)	125±18	81±14	128±16	81±13	124±22	86±15	114±21	82±19
Δ Peso (%)		35±6		37±7		31±3		28±9
IMC (kg/m ²)	45±5	29±4	47±6	29±5	44±5	31±4	42±7	31±7
Massa Grassa (kg)	60±10	54±11	61±13	53±5	52±9	22±8	52±11	28±13
Massa Grassa (%)	48±6	30±7	47±5	30±10	42±5	26±7	42±5	33±10
Δ Massa Grassa (%)		60±9		62±15		58±11		46±18
Massa Magra (kg)	62±13	54±11	64±6	53±5	69±15	61±12	59±12	51±10
Massa Magra (%)	49±5	67±6	50±5	67±10	55±4	71±7	52±5	63±10
Δ Massa Grassa (%)		12±5		16±7		11±6		13±10

$p<0.05$ vs Obesi GV.

Precocità di accesso al servizio di diabetologia come indicatore di eventi cardiovascolari nel diabete tipo 2

G. Guarino¹, F. Strollo², G. Marino¹, G. Paolisso³, S. Gentile¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli; ² Unità Endocrino-Metabolica, INRCA, Roma; ³ Dipartimento di Geriatria e Malattie metaboliche, Seconda Università di Napoli

In un precedente lavoro¹ abbiamo già documentato in una coorte di soggetti con diabete tipo 2 (DM2) come l'accesso precoce rispetto alla diagnosi (ER) al Servizio di Diabetologia (SD) sia un fattore cruciale, determinando un minor carico assistenziale ed un peso economico inferiore rispetto all'accesso tardivo (LR). Scopo del presente lavoro è di valutare in un follow-up di cinque anni quali parametri siano correlabili con ER iniziale. Pazienti e metodi: 313 soggetti con DM2 sono stati arruolati e seguiti per 5 anni, 111 con ER (intervallo tra diagnosi e accesso <1 anno) e 202 con LR (intervallo medio 5±4 anni), rispettivamente di età 62±16 vs 64±14 (p ns), rapporto M/F 1.18 vs 1.10 (p ns), BMI (kg/m²) 27.2±12 vs 28.2±14 (p ns), HbA1c (%) 7.7±2.1 vs 10.8±2.2 (p<0.01). All'arruolamento, in 36 (17.8%) del gruppo LR era documentabile un evento cardiovascolare CV-E (stroke, angina, infarto miocardico (AMI), rivascolarizzazione coronarica o carotidea o periferica o by-pass aorto-coronarico, scompenso cardiaco [HF]), rispetto a 4 (3.6%) del gruppo ER (p<0,001). Tutti i pazienti sono stati trattati per portare a target iperglicemia, ipertensione arteriosa, dislipidemia, aggregazione. Risultati: complessivamente dopo 5 anni, 7 pazienti hanno avuto un evento fatale (4 AMI, 1 Stroke, 2 HF) e tutti nel gruppo LR, nonostante che i valori medi di HbA1c fossero sovrapponibili tra i due gruppi già dopo i primi 12 mesi di terapia e che la frequenza di ipoglicemie maggiori fosse rimasta bassa e sovrapponibile per tutta la durata del follow-up (2,5% vs 1,8%, rispettivamente tra LR e ER, p ns). Infine, la necessità di trattamento insulinico si era raddoppiata in 5 anni, sia nel gruppo ER (8.1 vs 18.3; p<0.01), che nel gruppo LR (15,8 vs 36,4; p<0.001).

Conclusioni. La precocità di accesso al SD condiziona il destino dei diabetici tipo 2, riducendo significativamente complicanze e carico assistenziale ridotto rispetto a diabetici che vi accedono più tardivamente. I parametri complessivi degli ER a 5 anni sono significativamente migliori del LR all'arruolamento (durata media di DM2 di circa 5 anni) e questi ultimi, al follow-up di 5 anni, necessitano di insulina due volte di più dei primi, hanno significativamente più eventi CV (più spesso mortali) nonostante il migliorato compenso metabolico. Questi dati raccolti in condizioni di *real life* concordano pienamente con le conclusioni dei grandi trials sulla necessità di un trattamento precoce per ridurre le complicanze CV del DM2.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Marino, G. Guarino, S. Gentile. Primi accessi al servizio di diabetologia: implicazioni cliniche e gestionali. Il Giornale di AMD, 15: 89-91, 2012.

Miglioramento precoce della risposta lipidica al pasto misto dopo chirurgia bariatrica in soggetti con diabete mellito tipo 2 ed obesità

E. Griffo¹, R. Lupoli¹, G. Saldamacchia¹, G. Nosso¹, M. Cotugno¹, A. Mangione¹, G. Vitolo¹, G. Vitagliano¹, L. Angrisani², A.A. Rivellese¹, B. Capaldo¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"; ² Dipartimento di Chirurgia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Premesse. Il miglioramento precoce dell'omeostasi glicemica dopo chirurgia bariatrica (CB) in pazienti con DM2 è stato, in parte, attribuito al ripristino dell'asse entero-insulare. Anche il profilo lipidico a digiuno migliora, tuttavia non vi sono dati sull'impatto della CB sul metabolismo lipidico postprandiale e sulla relazione tra le modifiche lipidiche e gli entero-ormoni.

Scopo del lavoro. Valutare gli effetti a breve termine della CB sul metabolismo lipidico a digiuno e post-prandiale in soggetti con DM2 ed obesità e le possibili relazioni con le modifiche degli entero-ormoni.

Metodi. Sono stati studiati 25 pazienti con DM2 ed obesità (età = 46 ± 8 anni, peso corporeo = 124 ± 23 Kg; IMC = 44 ± 7 kg/m²) di cui 10 sottoposti a bypass gastrico e 15 sottoposti a sleeve gastrectomy. Poiché le variazioni di peso e dei principali parametri metabolici sono risultate simili con i due interventi, l'analisi è stata effettuata sull'intero campione. Abbiamo valutato la risposta lipidica ed entero-ormonale ad un pasto misto somministrato prima e 2 settimane dopo CB.

Risultati. Dopo CB, è stata osservata una significativa riduzione di peso corporeo, glicemia e insulinemia a digiuno, HOMA-IR, lipidi a digiuno e postprandiali (p<0.01); in particolare la risposta dei trigliceridi postprandiali, valutata come area incrementale sotto la curva (IAUC), diminuiva del 70% (p<0.001). La risposta del GLP-1 al pasto misto, piatta in fase pre-operatoria, aumentava dopo 2 settimane dall'intervento (IAUC 36 ± 30 vs. 1794 ± 374 pmol / l-180 min., p<0.001), mentre la risposta del GIP non si modificava significativamente. Comunque non vi era alcuna relazione tra le variazioni degli entero-ormoni e della trigliceridemia post-prandiale. La riduzione dei trigliceridi a digiuno correlava positivamente solo con la riduzione dell'insulino-resistenza (p<0.05).

Conclusione. La CB induce un miglioramento molto precoce della lipemia postprandiale, in particolare della trigliceridemia che si riduce del 70%. Tali effetti sembrerebbero non essere influenzati dal decremento ponderale e dalle modifiche degli entero-ormoni ma, verosimilmente, ascrivibili al ridotto assorbimento intestinale dei lipidi.

La normouricemia migliora il rischio cardiovascolare?

D. Carleo¹, A. Gatti²

¹ Centro di Diabetologia, Napoli 2 Nord; ² ASL Napoli 1 Centro - P.O. San Gennaro, U.O.C. di Malattie del Metabolismo

È noto che la prevalenza dell'iperuricemia aumenta con l'età e interessa tutta la popolazione a causa delle mutate abitudini alimentari, non sempre igieniche. Brook in una recente pubblicazione ha rilevato come l'85% di chi ha l'iperuricemia soffra anche d'ipertensione arteriosa, il 45% d'iperlipemia, il 30% di cardiopatia ischemica, il 25% di diabete mellito, il 60% di sindrome metabolica; altri AA hanno evidenziato come l'aumento dell'acido urico spesso sia associato ad alterazione dei classici markers dell'infiammazione, ipotizzando un collegamento tra iperuricemia e aterosclerosi.

In questa loro osservazione, gli AA hanno voluto verificare l'associazione tra iperuricemia e cardiopatia ischemica in una loro popolazione di diabetici di tipo 2 ipotizzando che valori aumentati di uricemia riducono l'NO e incrementano la disfunzione endoteliale, predisponendo quindi ad una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche dei diabetici di tipo 2 ricoverati negli ultimi 5 anni presso il nostro reparto di Diabetologia. La popolazione in esame era composta da 2833 diabetici di tipo 2, 1442 (50.2%) donne, l'età media era di 63.64±10,35 anni con il 48.1% di età > di 65 anni ed il 14.1% con oltre 75 anni, il 55.2% era obeso, il 71.5% era iperteso.

Risultati e discussione. Dall'esame dei risultati si evince che la presenza d'iperuricemia è associata con il rischio cardiovascolare, infatti l'OR di 1.76 (IC: 1.408-2.196, p<0.0001) indica che chi ha un alto valore di acido urico ha un rischio 1.76 volte più alto di avere un IM rispetto a chi ha un valore basso di uricemia. Abbiamo pertanto cercato in letteratura il collegamento che unisce l'iperuricemia e la cardiopatia ischemica, e abbiamo quindi riscontrato che Khosla ha già dimostrato come l'azione dell'iperuricemia cronica possa interferire con il metabolismo dell'ossido nitrico determinando una disfunzione endoteliale, riducendo la vasodilatazione endotelio-mediata con conseguente ridotto flusso ematico soprattutto a livello muscolo scheletrico e con la conseguente diminuita sensibilità insulinica. Il peggioramento della funzione endoteliale secondario all'iperuricemia comporta inoltre un aumento delle resistenze vascolari periferiche cui può contribuire anche la proliferazione delle cellule muscolari lisce della media. Non è da sottovalutare, infine, l'attivazione di citochine pro-infiammatorie associate all'insulinoreistenza e inibente l'attività del recettore nucleare insulino-sensibilizzante PPAR-gamma.

Conclusioni. Secondo le raccomandazioni EULAR è opportuno raggiungere il target di uricemia (<6 mg/dl), tale risultato si associa a benefici effetti sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e sullo sviluppo di danno cardiaco, vascolare e renale. Nella nostra osservazione riteniamo che il valore target debba essere rivisto al ribasso nei diabetici, intervenendo precocemente al riscontro di valori di 5.5 mg/dl di acido urico, valore che nella nostra popolazione ha fatto da cut-off per la contemporanea presenza di cardiopatia

ischemica. La terapia per ridurre l'uricemia probabilmente migliorerebbe il metabolismo glico-metabolico, agendo a cascata sul metabolismo dell'ossido nitrico, sulla funzione endoteliale con l'inibizione dell'attivazione delle citochine pro-infiammatorie, causa di tanti danni per l'intero organismo, agendo positivamente sulla morbilità e sulla mortalità cerebro-cardiovascolare.

La gestione del piede diabetico attraverso la cartella informatizzata in una popolazione ambulatoriale: lo screening

C. Lambiase, T. Di Vece, M. Fezza, C. Giordano, F. Leo

Centro Diabetologico DS 67, Mercato S Severino, ASL Salerno

Lo screening del piede diabetico, rappresenta l'intervento iniziale nella valutazione del rischio di amputazione nella popolazione diabetica. Tale intervento è ormai implementato in tutti i servizi di diabetologia.

Abbiamo esaminato i nostri dati sullo screening del piede diabetico, attraverso la cartella informatizzata Euro Touch negli ultimi due anni, dal 26/03/2011 al 25/03/2013, comparandoli con il compenso metabolico. Sono stati valutati i risultati del: Questionario MNSI, la neuropatia, l'arteriopatia, le caratteristiche del piede e la classificazione del rischio piede per ulcere.

La popolazione diabetica sottoposta allo screening era di 1880 pazienti, 121 di tipo 1 e 1759 di tipo 2. Età compresa fra 29-72 anni, media delle HbA1c di 7.9%, durata media di diabete 13.2 anni.

Risultati. Questionario MNSI: a rischio il 44.1%; non a rischio il 55.9%. Neuropatia: a rischio il 63%; non a rischio il 37%. Arteriopatia: probabile il 24.1%; conclamata il 3.2%; ischemia critica il 1.6%; non arteriopatia il 70.1%. Caratteristiche del piede: piede secco il 41.3%; deformità il 39.8%; pregressa ulcera il 6.2%; ulcera in atto il 2.3%; non lesione il 23.4%. Classificazione del rischio di ulcera: assente il 34.5%; medio il 38.8%; elevato il 18.9%; elevatissimo il 7.8%.

Conclusioni. I dati indicano che vi è una prevalenza di neuropatia 63.0% rispetto alla arteriopatia 28.9% e come è noto è la neuropatia la complicità iniziale che predispone quel paziente ad avere problemi ai piedi. Inoltre sono prevalenti le lesioni iniziali, secchezza, distrofia, callosità, deformità (prominenza teste metatarsali, dite a griffe) che rappresentano 81.1% (si trovano spesso combinate nello stesso paziente). Queste lesioni, unite alla neuropatia, determinano un elevato rischio di ulcere ai piedi. Infatti la classificazione del rischio per ulcere è del 65.5% verso il non rischio, 34.5%.

Tutti i pazienti a rischio medio, elevato, elevatissimo, sono stati sottoposti ad intervento ortesico e ad un programma intensivo di educazione strutturata mediante strumenti vari tra cui le conversation mapp, e la valigetta piede del GISED.

Per circa il 50% di essi abbiamo potuto fare una valutazione di follo-up a distanza di 6 mesi, valutando sia l'intervento ortesico che le abilità di conoscenza nella cura piede

attraverso le griglie GISED, con risultati positivi per il 50% circa dei diabetici.

In conclusione l'utilizzo della cartella informatizzata, in questo caso Euro Touch, permette di poter non solo raccogliere dati per una rapida valutazione, ma poter anche sapere qual è il peso del nostro intervento nel ridurre il rischio di lesioni ai piedi nei nostri pazienti.

Significativa riduzione dei parametri glico-cardiometabolici e di peso dopo 9 mesi di trattamento con liraglutide: caso clinico

R. Acampora

CAD LEPANTO, ASL Na1, Napoli

La terapia del diabete di tipo 2 rimane, a tutt'oggi, un problema aperto. Nonostante l'utilizzo di numerose classi di ipoglicemizzanti orali e dei nuovianaloghi dell'insulina, soltanto una parte di pazienti (circa il 30-40% del totale) raggiunge il target di emoglobina glicata inferiore a 7%, richiedendoci spesso una terapia con più farmaci.

Ultimi in ordine di tempo tra le nuove molecole introdotte nel management del diabete di tipo 2 scompensato sono gli incretino-mimetici e gli analoghi del GLP-1. Tra questi, liraglutide ha dimostrato particolare efficacia nei pazienti in fallimento secondario, specie se obesi, e di possedere effetti pleiotropici extrapancreatici favorevoli sul peso corporeo e su fattori di rischio CV.

Scopo. Valutare l'efficacia su controllo glicemico, peso e fattori di rischio CV in una paziente dopo 9 mesi di terapia con liraglutide.

Caratteristiche al baseline. L.C donna, 45 anni. Peso: 121 kg. Altezza: 1.61 m. IMC: 46.7 kg/m². Circonferenza vita (CV): 133 cm. Durata del diabete: 19 mesi, in terapia con metformina 2,5 g die. HbA1c: 10.8%. Glicemia a digiuno (FPG): 308 mg/dl. Glicemia post-prandiale (PPG) 360 mg/dl. Colesterolo totale 164 mg/dl, trigliceridi 69 mg/dl. Pressione arteriosa (PA) 120/75 mmHg. Complicanze: nessuna. Anamnesi positiva per sindrome depressiva in terapia con Citalopram. Scarsamente aderente alla terapia dietetica. Liraglutide è stata aggiunta secondo lo schema approvato. Sono stati valutati peso, CV, HbA1c, FPG, PA.

Risultati a 9 mesi. L'introduzione di liraglutide ha permesso una marcata riduzione dei valori di emoglobina glicata (HbA1c - 5.2%), ottenendo un valore di 5.6%. Analoghi benefici sono stati ottenuti per gli altri parametri: peso: 107 kg, CV 126 cm, FPG 70 mg/dl, pressione arteriosa sistolica (PAS) - 10 mmHg senza modifica della terapia antiipertensiva. Colesterolo totale e trigliceridi si riducono rispettivamente di -14.9 e -4.4 mg/dl. Buona la compliance alla terapia.

Conclusioni. L'introduzione di liraglutide in una paziente in fallimento secondario da metformina ha indotto un miglioramento del quadro glicometabolico precoce e rilevante, confermando l'efficacia del farmaco sul decremento ponderale, circonferenza vita, nonché sul valore di pressione arteriosa sistolica.

Efficacia e fenotipo elettivo di liraglutide: esperienza campana a medio termine

E. Martedì¹, M.R. Improta², F. Nappo¹, G. D'Alessandro³, L. Improta⁴

¹AID Portici ASL NA3Sud; ²AID Torre Annunziata ASL NA3Sud; ³DS 53 ASL NA3Sud; ⁴DS 59 ASL NA3Sud

Le raccomandazioni alla personalizzazione della terapia ipoglicemizzante successivamente al fallimento da metformina impegnano il diabetologo a scegliere il farmaco che possa correggere simultaneamente più difetti metabolici tipici del diabete. Liraglutide ha dimostrato una favorevole e significativa azione sul controllo glicemico, effetti positivi sulla massa e funzionalità delle cellule beta, capace di indurre calo ponderale e sicura sul rischio ipoglicemico.

Scopo. Effettuare un'analisi multicentrica dei dati di efficacia e di controllo ponderale in una coorte di 85 pazienti diabetici e secondariamente individuare il fenotipo elettivo che più beneficia del trattamento con liraglutide.

Metodi. Abbiamo raccolto i principali parametri metabolici e antropometrici al baseline e dopo 8 mesi di trattamento. Liraglutide è stata aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in atto o usata in sostituzione di un altro farmaco; nei pazienti in terapia insulinica è stata prescritta dopo sospensione totale dell'insulina. Le variabili sono state descritte come media ± deviazione standard o frequenza percentuale e l'andamento degli endpoints valutato mediante Wilcoxon T-test.

Risultati. Caratteristiche al baseline: sesso (M) 42.4%, età 59.7±9.1, durata diabete 14±9.7, IMC 37.2±6.6, CV 128.2±21, HbA1c 8.1±2.5, terapie associate (%) metformina 31.7, Metformina+SU 17.2, Metformina+altro I.O. 12.2, altro I.O. 24.4. A 8 mesi si riducono significativamente: HbA1c - 1.3%, IMC - 1.5 kg/m² e CV - 4 cm (p<0.001 per tutti). L'efficacia è stata indipendente dalla durata di malattia: HbA1c 6.7% e 7% con storia di diabete ≤ 5 e >5 anni rispettivamente. Liraglutide è stata prescritta come terapia add on nel 71.8% ed in luogo di altra terapia ipoglicemizzante in 28.2%, con una riduzione di HbA1c simile nei due gruppi (-1.3%). Abbiamo valutato la percentuale di pazienti a target ADA per l'HbA1c (<7%) al follow up in relazione alla terapia al baseline: 29.4% dei pz in terapia con metformina, 27% con metformina+un altro I.O. diverso da SU, 17.6% con metformina+SU+altro I.O., 16.4% con metformina+SU, 9.4% con altro I.O. Nei pazienti in cui liraglutide ha sostituito l'insulina l'HbA1c migliorava significativamente (8.8 vs 6% p 0.01), con una risposta altamente positiva sull'IMC (34.7 vs 32.7 p 0.03).

Conclusioni. La nostra esperienza clinica è in accordo con i dati di efficacia presenti in letteratura. Nonostante risultati migliori siano stati ottenuti nei pazienti con breve durata di malattia, preferibilmente trattati con metformina, risultati altrettanto soddisfacenti sono stati raggiunti anche in pazienti con durata di malattia superiore ai 5 anni, trattati con associazioni di ipoglicemizzanti orali e/o con insulina.

Farmacoeconomia o farmacobenessere: un dilemma per raggiungere il target pressorio

A. Gatti¹, D. Carleo²

¹ ASL Napoli 1 Centro - P.O. San Gennaro - U.O.C. di Malattie del Metabolismo; ² Centro di Diabetologia - Napoli 2 Nord

È abbastanza recente il concetto che la plurisomministrazione contemporanea di molecole diverse rappresenti la terapia ottimale della pressione arteriosa. Tale associazione ha la funzione preminente e specifica di normalizzare la pressione arteriosa e prevenire le crisi ipertensive. Questa considerazione che è divenuta di uso comune, confortata anche dalle linee guida, non trova riscontro nel presente lavoro retrospettivo condotto dal nostro gruppo su una popolazione complessa di pazienti diabetici di tipo 2 complicata da ipertensione arteriosa. Lo scopo del presente lavoro è stabilire se sia sempre necessaria la somministrazione plurima laddove una o due molecole potrebbero essere sufficienti per quel tipo di ipertensione arteriosa. Invero deve prevalere il concetto che prima di ogni somministrazione terapeutica occorra un preciso inquadramento clinico valido per il singolo paziente.

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato tutti i diabetici di tipo 2 che sono giunti alla nostra osservazione negli ultimi sei anni presso il nostro Centro Diabetologico di Riferimento dell'ASL Napoli 1 Centro.

Risultati. Ogni anno sono stati valutati e seguiti circa 1800 pazienti/anno per un totale di 11361 anni/paziente di cui il 35.6% sottoposti a terapia antiipertensiva e una media del 70.2% a target pressorio negli anni esaminati.

Conclusioni. I dati a nostra disposizione confermano che la somministrazione plurima è verosimilmente inutile nel 10% circa dei casi e talvolta anche potenzialmente dannosa per possibili effetti secondari non sempre ben conosciuti e spesso sottostimati dal medico forse oberato da un numero cospicuo di informazioni, non sempre libere dal contagio aziendale. I dati ricavati dal nostro studio rafforzano l'ipotesi che la somministrazione contemporanea di più classi di farmaci ipotensivanti può dimostrarsi talvolta inutile o persino potenzialmente dannosa per gli stessi pazienti; associazioni plurime di classi di farmaci alle quali spesso il medico curante fa ricorso per raggiungere e mantenere il target previsto dalle LG non sempre coincidono con l'obiettivo di conseguire uno stato di benessere e una migliore qualità di vita. Sono auspicabili ulteriori indagini per un approccio non solo alla farmacocinetica ed alla spesa dei farmaci ipotensivanti ma anche alla qualità di vita dei pazienti.

Saxagliptin: un nuovo aiuto nel controllare l'ipertensione arteriosa?

A. Gatti¹, D. Carleo²

¹ ASL Napoli 1 Centro - P.O. San Gennaro - U.O.C. di Malattie del Metabolismo; ² Centro di Diabetologia - Napoli 2 Nord

Nei diabetici di tipo 2 un ottimale controllo della pressione arteriosa è spesso difficile. Recentemente gli inibitori

dei DPP4-I sono diventati disponibili per il trattamento dei diabetici di tipo 2 e potrebbero avere effetti ancillari favorevoli su altri fattori di rischio.

Saxagliptin è un inibitore dei DPP4-I, può essere utilizzato in associazione con tutti gli altri ipoglicemizzanti inoltre può essere utilizzato anche negli anziani fragili. Tutti sappiamo quanto gli episodi ipoglicemici e l'incremento del peso corporeo siano importanti fattori prognostici negativi e predittori di rialzi pressori nei pazienti diabetici. Uno dei vantaggi della terapia con DPP4-I è la bassa incidenza di eventi ipoglicemici e un effetto neutro sul peso corporeo. Questi vantaggi hanno un effetto favorevole anche per il sistema cardiovascolare, senza considerare un possibile coinvolgimento diretto delle incretine sull'apparato cardiovascolare, attraverso la vasodilatazione endoteliale NO-dipendente. In questa nostra osservazione retrospettiva abbiamo voluto valutare gli effetti di uno degli inibitori dei DPP4-I, il Saxagliptin, sulla pressione arteriosa in un gruppo di diabetici di tipo 2.

Materiali e Metodi. Il nostro studio coinvolge 60 diabetici di tipo 2 studiati in modo retrospettivo. I parametri antropometrici, clinici ed ematochimici sono stati rilevati 12 mesi prima di iniziare la terapia con Saxagliptin (T-12 mesi), al momento di iniziare la terapia con DPP4-I (T 0) e 12 mesi dopo l'inizio della terapia (T+12 mesi). Durante l'intera osservazione la terapia antiipertensiva in atto non subiva modifiche.

Risultati. Abbiamo trovato da T-12 a T0 un incremento della pressione sistolica di 1,67 mmHg, la pressione diastolica e la pressione media sono aumentate rispettivamente di 0,25 mmHg e 0,96 mmHg. Inaspettatamente durante l'ultimo periodo di osservazione (T+12 mesi) la pressione sistolica ha mostrato una riduzione di 5,08 mmHg, la pressione diastolica di 1,17 mmHg e la pressione arteriosa media di 2,83 mmHg. Era anche molto interessante notare come la pressione differenziale, noto predittore indipendente di malattia cardiovascolare nei soggetti ipertesi e diabetici, sia risultata aumentata di 1.75 mmHg da T-12 mesi a T0, ridotta di 4.00 mmHg da T0 a T+12 mesi. La spiegazione di questo effetto del Saxagliptin sulla pressione sanguigna potrebbe essere attribuibile all'aumentata produzione di NO a livello glomerulare e dell'endotelio aortico conseguente all'effetto inibitorio sui livelli di perossinitrito (ONOO) sperimentalmente dimostrato da Mason nel ratto.

Conclusioni. L'efficacia del Saxagliptin sul controllo glicemico è ben conosciuta, quello che per gli Autori è nuovo è l'effetto additivo sulla pressione arteriosa, compresa la differenza nota fattore di rischio per eventi cardiovascolari. Questo studio è retrospettivo e ha coinvolto un piccolo campione di pazienti. Altri studi sono necessari per chiarire l'effetto di DPP4-I sulla pressione arteriosa.

Valutazione degli indici ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra in corso di terapia con liraglutide

L. Improta¹, G. Caiazza², F. Beneduce³, A. Giannino³, M. Marrone³

¹ UOS di Diabetologiae Malattie del Ricambio Ds59, ASLNa3Sud;

² UOS di Diabetologia e Malattie del Ricambio, Div. di Medicina Generale Sorrento-Vico Equense (NA); ³ Divisione di Medicina Generale Sorrento-Vico Equense

Introduzione. La cardiopatia ischemica è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti diabetici,

ma numerosi studi hanno comprovato che nel diabete esiste anche una peculiare disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica definita come cardiomiopatia diabetica. Quest'ultima è indipendente da una coesistente coronaropatia e responsabile dell'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. La patogenesi della cardiopatia diabetica può essere ricondotta a diversi fattori, tra cui l'iperglicemia. La terapia anti-diabetica deve da un lato garantire il controllo glicemico, dall'altro non aumentare il rischio cardiovascolare. Il presente studio osservazionale mira a valutare gli effetti della terapia con liraglutide su parametri di funzionalità cardiaca in pazienti diabetici di tipo 2.

Metodi. Sono stati arruolati 14 pazienti obesi (5 M e 9 F, età media 53.07 +/-5.2 anni) con diabete mellito tipo 2 in cura con OHA con indicazione alla terapia con liraglutide per inadeguato compenso metabolico e anamnesi cardiologica negativa. I pazienti erano sottoposti ad Ecolor-Dopplercardiaco al fine di valutare la frazione di eiezione ventricolare (EF) e la funzione diastolica (DF) prima e dopo 1 anno di terapia con liraglutide. L'indagine veniva effettuata da uno stesso operatore e con uno stesso strumento. I dati sono stati espressi mediante media(SD). Le variazioni pre-post sono state valutate statisticamente mediante Wilcoxon T-test.

Risultati. Al baseline, la HbA_{1c} 8.7+/-1.55%, il BMI 37.1+/-7. All'ecocardiogramma al tempo 0 sono stati registrati i seguenti parametri: E/A 0.9 (0.2), DT 223 (47) msec, IVRT 84.6 (12.8) msec, E/E' 6.0 (2), S/D polmonare 1(0.08), atrio sx Volume indicizzato 24(7.9) mL/m², massa ventricolare sx 199(72) g, FE 63 (10)%, PAPS 28(2.9) mmHg. Dopo un follow up di 10.7 (6.5) mesi si riducevano in maniera significativa i valori medi di HbA_{1c} (7.4±1.3%, p<0.000) e di BMI (34.2±9.2 kg/m², p<0.04). I parametri ecocardiografici al controllo erano sovrapponibili: E/A 0.9 (0.2), DT 196 (21) msec, IVRT 92(17) msec, E/E' 6.0 (4), S/D polmonare 1.1(0.3), atrio sx Volume indicizzato 24.9 (8.3) mL/m², massa ventricolare sx 186(54.7) g, FE 62 (4)%, PAPS 25 (0.1) mmHg.

Conclusioni. La liraglutide è un farmaco ipoglicemizzante certamente efficace sul miglioramento del compenso metabolico soprattutto se scelto sul fenotipo del pz. La nostra esperienza, seppur con un campione poco ampio, non sembra confermare i risultati di precedenti studi sull'azione protettiva diretta della funzionalità cardiaca; verosimilmente gli effetti positivi rilevati potrebbero essere consequenziali alla perdita di peso. Gli autori intendono continuare lo studio su un campione più ampio e con un follow up più prolungato.

Caso clinico: Peppe cuoco goloso, ma infelice. Il fenotipo strizza la mente

L. Improta

UOS di Diabetologia e Malattie del Ricambio Ds59, ASLNa3Sud

Introduzione. Peppe, cuoco quarantottenne, è affetto da D.M. tipo 2 dall'età di 40 aa. È in attuale trattamento con metformina 1000mg ai tre pasti principali, ma ha uno stile di vita non corretto. Pregresso episodio di fibrillazione atriale regredito spontaneamente.

Marzo 2012. Dati antropometrici: Kg. 160, BMI: 49, circonferenza vita non valutabile per voluminosa ernia ombelicale. Tra gli esami ematochimici, risultavano alterati: glicemia 266mg/dl, HbA_{1c} 9,8%, Got/Gpt 48/51UI. All'ecografia adome, steatosi epatica; all'ECG atipie diffuse della fase di ripolarizzazione ventricolare; l'ECG da sforzo non portato a

termine per esaurimento muscolare; all'ecocardiogramma: funzione sistolica ai limiti bassi (50-55%), disfunzione diastolica. Peppe non riesce a svolgere la consigliata attività fisica per riferita mancanza di tempo, ma soprattutto per la sua obesità grave; altresì la sua iperfagia compulsiva (binge eating disorder) e l'attività professionale non gli permettono una dieta corretta. Riferisce di non gradire terapia 'con punture' (in occasione di ricovero in ambiente chirurgico per l'ernia ombelicale, ha rifiutato terapia insulinica), né tanto meno intervento di chirurgia bariatrica.

Possibili soluzioni terapeutiche

- Solfaniluree o glinidi? No: aumento di peso, facilitazione ischemica e aritmica.
- Acarbosio? No: già problemi di meteorismo intestinale per colonpatia motoria
- Insulina? No: ulteriore aumento di peso, scarsa compliance.
- Inibitori dei DPP4? Sì! No!: neutri sul peso.
- Incretine? Sì: riduzione del peso, accentuazione del senso di sazietà per rallentato svuotamento gastrico, azione neutra o positiva sui parametri di funzionalità cardiaca.

Terapia prescritta

Counseling approfondito e mirato ad un corretto stile di vita. Metformina 1000mg, una compressa ai tre pasti principali. Liraglutide, 1,2 mg/die.

Indicatori. Ottimizzazione e stabilità della glicemia (range: 120/160 mg%), riduzione dell'HbA_{1c}, perdita di peso, miglioramento dei parametri di funzionalità cardiaca.

Follow up. All'holter glicemico, ridotta variabilità glicemica (glicemie a digiuno: media mg 130%, glicemie postprandiali: media mg 162%, glicemia più alta mg 198%, glicemia più bassa mg 96%), HbA_{1c}: 6,8%, Peso Kg 122, BMI 37, ECG invariato, Eco: F.E. 60% (miglioramento per perdita di peso e/o per effetto extrametabolico cardiosellettivo?!). Effetti collaterali e indesiderati: nausea nelle prime settimane di malattia. Effetti positivi soggettivi: attività fisica meglio realizzabile e sessualità più soddisfacente.

Vantaggi per il paziente. Dichiarato miglioramento della qualità di vita fisica e secondariamente psichica

Vantaggi per il professionista. Satisfacenti per i risultati ottenuti (indicatori numerici

Inconfutabili) e per il compiacimento della scelta terapeutica

Vantaggi per l'organizzazione sanitaria. Favorevole considerando il rapporto rischi/benefici

Criticità. Durability: ?! Tempistica delle pratiche autorizzative.

Costi terapia. La scelta per ponderata fenotipizzazione li giustifica e li ripaga.

Impiego di liraglutide nel trattamento del diabete mellito tipo 2 con cardiopatia ischemica rivascolarizzata: un caso clinico

M. Amodio, L. Cammarota, L. Cota, L. Zarrella, A. Della Monica, F. Santaniello

Centro Diagnosi e Cura del Diabete A.M.I.L.D. Salerno

Presentiamo il caso di un paziente di sesso maschile di 58 anni, agente di commercio, affetto da DMT2 da circa 10

anni, Nel 2005 viene formulata la diagnosi di Cardiopatia ischemica (AMI anteriore - malattia coronarica trasvasale, stenosi critica di IVA), affrontata mediante CABG (AMIS su IVA). Non segue particolari restrizioni dietetiche, per esigenze di lavoro consuma pasti irregolari e sovente fuori casa, stile di vita sedentario, pregressa abitudine al fumo. Frequentemente nel tardo pomeriggio e prima di cena riscontra glicemie <100 mg/dl con iniziali sintomi di ipoglicemia (tremore, "fame compulsiva"). Lamenta dispnea e facile stancabilità per sforzi fisici lievi-moderati.

Presentazione. Giunge in CAD con questa terapia: glimepiride 2 mg (pranzo) + metformina 850 mg (colazione e cena), ASA 300 mg (1/2), ramipril 10 mg, bisoprololo 1.25 mg, simvastatina + ezetimibe 10/20 mg, omega-3 1000 mg x 2, esameprazolo 20 mg.

L'obiettività clinica è negativa. Si rilevano: PA 140/90 mmHg, peso kg 96,00, h 176 cm, BMI 32 kg/mq, circonferenza vita 118 cm, FPG 168 mg/dl, PPG 196 mg/dl, A1c 7.6% (60 mmol/mol), AER <30 mg/24 ore, LDL-col 72 mg/dl, eGFR 80 ml/min.

Pratica in CAD inquadramento delle complicanze con questo esito:

FO: indenne, VPT: nei limiti, ECG: ritmo sinusale 60 bpm, pregressa necrosi anteroseptale, ecocardio: acinesia parete anteriore, LVEF 52%, TSA: ateromasia non emodinamica.

Si decide di aggiungere alla terapia in atto liraglutide sc a cena (0.6 mg sc nella 1a settimana, da aumentare a 1.2 mg sc successivamente), allo scopo di migliorare il compenso glicemico, indurre il decremento ponderale, sfruttare le favorevoli e documentate ripercussioni di liraglutide in ambito cardiovascolare e sul profilo pressorio e lipidico.

Follow up. A 4 settimane: PPG 136 mg/dl, peso kg 94.00, PA 135/80 mmHg, SBMG: profilo equilibrato. Il paziente riferisce lieve nausea nei primi giorni di trattamento, regredita spontaneamente.

A 12 settimane: SBMG: profilo equilibrato, valori glicemici <100 mg/dl nel tardo pomeriggio, FPG 85 mg/dl, PPG 116 mg/dl, A1c: 5.1%, Peso: 89 kg, Circonferenza addominale 112 cm, PA 130/70. Per la tendenza ad ipoglicemie nel tardo pomeriggio, si sospende glimepiride a pranzo sostituendola con metformina 850 mg.

A 24 settimane: FPG 96 mg/dl, PPG 148 mg/dl, A1c 5.7%, SBMG profilo equilibrato, peso 87,00 kg circonferenza vita 108 cm, PA 130/70 mmHg. Per la scomparsa della dispnea indotta da esercizio fisico, il paziente ripete presso il CAD un'ecocardiografia che conferma la pregressa necrosi anteriore (acinesia della parete anteriore) ed evidenzia un lieve miglioramento di LVEF (54% vs 52% al baseline).

Conclusioni. Liraglutide ha determinato un evidente miglioramento del profilo glicometabolico e del peso corporeo, ad oggi mantenuti ai periodici controlli, a dimostrazione dell'ottima durabilità della terapia con Analogo GLP-1. Inoltre è stato ottenuto anche un decremento dei valori pressori, senza necessità di potenziare la specifica terapia antiipertensiva. Il dato più suggestivo tuttavia sembra essere il lieve miglioramento della frazione di eiezione (LVEF), in linea con le evidenze di Nikolaidis et al, che hanno documentato il miglioramento della performance contrattile del miocardico in pazienti colpiti da IMA e con grave disfunzione ventricolare dopo riperfusione (classe Killip III-IV), sottoposti ad infusione continua di GLP-1.



Come pianificare uno studio clinico



S. De Riu¹, M.L. Casagrande¹, A. Da Porto¹, I. Gaeta¹, A. Maffettone¹, S. Gentile²
 essederiu@libero.it

¹ Co-Editors; ² Editor in Chief - Il Giornale di AMD

Parole chiave: Metodologia, Ricerca clinica, Studio, Obiettivi

Key words: Methodology, Clinical research, Study, End points

Il Giornale di AMD, 2013; 16:377-383

Riassunto

La necessità di ogni ricercatore di dare una risposta alla propria idea deve passare attraverso una struttura codificata, affinché le risposte attese dallo studio siano chiare e coerenti. La letteratura internazionale indica la strada entro la quale è necessario muoversi per non cadere in analisi e interpretazioni dei dati raccolti errate. I principi della ricerca sono scientifici ma anche etici e devono sempre essere ispirati da esigenze di crescita per la collettività e mai da propri interessi personali.

Summary

The need for each researcher to give an answer to his/her own idea must go through a coded structure, so that the expected responses from the study are clear and consistent. The international literature shows the way by which you need to move to avoid falling into the analysis and interpretation of data collected incorrectly. The principles of a scientific research must also be ethical and always inspired by the need for growth for the community and never for their own personal interests.

Premessa

I primi passi da fare quando si ha in mente di pianificare una ricerca clinica sono schematizzati nella ta-

bella 1. I nove punti in essa elencati rappresentano il percorso lineare che chiunque abbia deciso di proporre uno studio dovrebbe seguire, affinché la propria idea, la propria domanda si possa trasformare in un dato chiaro, coerente, affidabile, presentabile e non contestabile.

L'idea

La necessità di pianificare uno studio clinico nasce da una domanda, e dall'incertezza che il ricercatore desidera risolvere attraverso lo studio. L'idea dello studio origina da esperienze professionali vissute, dalla propria curiosità, dalla frequentazione di congressi, dall'osservazione dei pazienti. La domanda è un buco nero, anche piccolo, al quale si avverte la necessità di dare luce. Prima di utilizzare tempo e risorse per rispondere a questa domanda, è indispensabile verificare se qualcuno abbia già trovato una risposta⁽¹⁾.

Il ricercatore deve allora analizzarle seguenti componenti necessarie prima di iniziare il suo studio:

- Fattibilità:** Ho disponibili le risorse e le competenze tecniche richieste dallo studio?
Novità: lo studio è davvero necessario o vi sono già sufficienti evidenze?

Tabella 1. Come pianificare una ricerca clinica con metodologia scientifica.

1	L'idea	ovvero il lampo che genera la domanda
2	Ricerca bibliografica	raccolta di tutte le evidenze disponibili
3	Epicrisi	ovvero la ricerca bibliografica conferma la validità della mia idea o la nega? Qualcuno ha già dato risposte sufficienti?
4	Pianificazione	tipo di studio da strutturare, risorse economiche, aspetti etici
5	Redazione del protocollo	organizzazione coerente e logica dello studio
6	Rilevamento dati	raccolta sistematica e attenta di tutti i dati emersi
7	Analisi dei dati	utilizzare un test statistico per validare l'ipotesi (idea) che ha generato la ricerca
8	Interpretazione	è stata convalidata l'idea? Ci sono risultati inaspettati?
9	Presentazione dei risultati	orale, scritta, online

Etica: lo studio rispetta le norme di etica?
Rilevanza: quanto è rilevante lo studio per la conoscenza scientifica, la medicina e la salute pubblica?

Tabella 2. Le domande principali da porsi nell'approccio alla ricerca clinica.

Eziologia	valutare i fattori di rischio di malattia
Prognosi	valutare la storia naturale di malattia e la potenza dei fattori prognostici
Diagnosi	valutare l'accuratezza dei test diagnostici
Terapia	valutare l'efficacia di trattamenti preventivi, farmacologici, educativi, riabilitativi

I soggetti dello studio

Perché uno studio sia ben fatto bisogna individuare con cura sia la domanda a cui si vuole dare risposta, sia la popolazione di pazienti da arruolare nello studio (campione), assicurandosi che sia sufficientemente ampia ed omogenea per dare significatività statistica all'analisi dei risultati.

L'omogeneità del campione viene garantita attraverso i criteri di inclusione/esclusione che non devono essere mai troppo rigidi altrimenti si rischia di selezionare un campione virtuale, e non rappresentativo della popolazione (validità esterna).

Determinazione della dimensione, o numerosità, campionaria

La determinazione della dimensione, o numerosità, campionaria, cioè del numero necessario di individui, soggetti o campioni da osservare e studiare, è una componente cruciale della fase di disegno di ogni indagine di laboratorio o clinica. Troppo spesso, infatti, si inizia uno studio avendo soltanto una vaga idea di quanto ampio debba essere il campione da analizzare per testare l'ipotesi di interesse. Nel valutare differenze tra due o più gruppi rispetto ad una certa caratteristica oggetto di studio, è di fondamentale importanza avere ben chiaro che:

- uno studio basato su un campione troppo grande può portare a dei risultati che pur essendo statisticamente significativi sono clinicamente non importanti;
- uno studio basato su un campione troppo piccolo può far concludere che differenze, nella realtà importanti e reali, sono statisticamente non significative.

Si comprende così come un'adeguata valutazione della dimensione campionaria necessaria sia il presupposto irrinunciabile per una corretta interpretazione dei dati.

I risultati della quasi totalità degli studi effettuati con tecniche statistiche, qualunque esse siano, sono basati su un problema di verifica d'ipotesi. Tale problema, che è noto con il nome di **test di ipotesi**, rac-

chiude in sé quattro elementi su cui è basato il calcolo della dimensione campionaria. Tali elementi, che sono componenti fondamentali per lo studio finale e che nel prosieguo verranno analizzate in dettaglio, sono:

1. *effect size*: l'entità della differenza nella misura di interesse che si vuole rilevare;

2. *probabilità di errore di I specie (o livello di significatività α)* il livello di rischio che si è disposti a correre nel concludere che esiste una differenza (e che questa è statisticamente significativa) quando in realtà tale differenza non esiste;

3. *probabilità di errore di II specie (o livello β ?)*: il livello di rischio che si è disposti a correre nel concludere per l'assenza di differenza, quando invece tale differenza esiste. Alla quantità $(1 - \beta)$ si dà il nome di potenza dello studio.

4. una valutazione della *variabilità della misura di interesse* nella popolazione (quando questa sia calcolabile)⁽²⁾.

Il disegno

Uno studio può essere sperimentale o osservazionale.

Sperimentale

Uno studio sperimentale offre al ricercatore la possibilità di intervenire direttamente sui predittori per controllare l'*end-point*. La variante più importante di studio sperimentale è lo studio randomizzato controllato (RCT).

Gli RCT si utilizzano per verificare se un determinato intervento sanitario possa portare beneficio o meno, studiato su un campione rispetto ad un altro di controllo. Condizione fondamentale è che la popolazione oggetto di studio (campione) sia distribuita in modo casuale (randomizzazione, ovvero l'assegnazione casuale dei soggetti ai gruppi dello studio – condizione che protegge i risultati dello studio dall'effetto dei fattori confondenti noti e, ciò che più conta, ignoti). Questi trials posso essere *in cieco* (l'individuo non sa se è assegnato al campione oggetto di studio oppure a quello di controllo) o *in doppio cieco* (sia l'individuo che lo sperimentatore sono all'oscuro di come sono organizzati i due gruppi): solo così vengono ridotti al minimo per non dire annullati tutti i rischi di influenza esterna (definiti *bias*): ecco perché gli RCT randomizzati in doppio cieco sono gli studi che rappresentano il livello di evidenza più alto.

In un RCT lo sperimentatore parte dal presupposto che per dimostrare l'efficacia del trattamento X (sperimentale) rispetto al trattamento Y (controllo) è necessario rifiutare l'ipotesi nulla, secondo la quale i trattamenti X e Y hanno lo stesso effetto. Quando invece X si dimostra superiore a Y, o viceversa, si dice che l'ipotesi nulla è falsa. In pratica se l'analisi statistica dimo-

Tabella 3. Raccomandazioni internazionali per verificare l'efficacia di uno studio sperimentale.

E	Evidence	quale è lo stato attuale delle evidenze scientifiche?
P	Population	quale è la popolazione di interesse?
I	Intervention	quale è il trattamento di interesse?
C	Comparison	quale è il controllo?
O	Outcome	quale è l'outcome o end-point primario?

stra che $p < 0,05$ significa che l'ipotesi nulla è falsa. L'ipotesi nulla è la possibilità che l'efficacia del trattamento sia dovuta al caso. Quindi l'obiettivo principale dell'analisi statistica è quello di dimostrare che l'efficacia di un trattamento sia reale e non casuale.

Vale la pena ricordare che uno studio che si dimostra statisticamente significativo può essere del tutto irrilevante da un punto di vista clinico.

Se si vuole pianificare uno studio sperimentale per verificare l'efficacia di un trattamento bisogna attenersi alle raccomandazioni internazionali evidenziate nell'acronimo EPICO⁽³⁾ (Tabella 3).

Osservazionale

Gli studi osservazionali sui farmaci sono di particolare importanza per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su grandi numeri di pazienti, per approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmaco-economico.

Per le loro caratteristiche, gli studi osservazionali non comportano rischi aggiuntivi per i pazienti ai quali sono offerte le migliori condizioni di assistenza clinica. Di conseguenza richiedono procedure differenziate rispetto a quanto previsto negli studi clinici sperimentali. Ogni studio osservazionale deve fondarsi su un protocollo in cui gli obiettivi ed il disegno dello studio devono essere definiti in modo chiaro e coerente. Nel protocollo presentato deve essere chiaramente valutabile l'ipotesi della ricerca, i risultati attesi, il tipo di studio osservazionale, la scelta della dimensione campionaria, le informazioni che saranno raccolte, l'eventuale coinvolgimento della struttura e/o degli operatori sanitari, le risorse richieste, l'origine del finanziamento, le modalità di partecipazione e di informazione rivolte al paziente⁽⁴⁾.

Descrittivi, ovvero il *case report* e il *case series*

Questi studi permettono di evidenziare effetti non attesi di determinati farmaci o di scoprire nuovi aspetti di determinate malattie.

Il *case report* (caso clinico) descrive una situazione clinica osservata in un singolo individuo al fine di fornire informazioni per riconoscere e descrivere una

nuova malattia, approfondirne i meccanismi, riconoscere le manifestazioni rare e individuare effetti sconosciuti di farmaci.

Il *case series* descrive un certo numero di casi clinici riferiti ad un determinato quadro clinico, l'effetto di una terapia, o altro; è di solito riferito a casi insoliti e poco frequenti⁽⁵⁾.

Analitici, ovvero il *caso controllo*, gli *studi di coorte*, gli *studi trasversali*

Lo studio caso-controllo confronta un gruppo di soggetti con e senza una determinata caratteristica in relazione all'outcome di interesse. Questo studio serve a chiarire quale è il fattore di rischio che ha determinato la malattia. Lo studio di coorte offre una stima di incidenza, ovvero del numero di nuovi soggetti con una determinata caratteristica sul totale dei soggetti studiati. Lo studio trasversale consente una stima di prevalenza, ovvero del numero di soggetti con una determinata caratteristica sul totale dei soggetti studiati.

Studio caso-controllo

Domanda: Esiste un'associazione tra retinopatia diabetica (RD) e livelli di HbA1c > 8 nei pazienti del mio ambulatorio? Conto i casi HbA1c >8 tra i pazienti con RD e li confronto con quelli dei pazienti senza RD.

Studio di coorte, stima l'incidenza

Domanda: Qual è l'incidenza di RD nel mio ambulatorio? Conto i pazienti senza RD all'ingresso che hanno sviluppato la complicanza durante un arco di tempo definito e li divido per il totale dei pazienti senza RD all'ingresso

Studio trasversale, stima la prevalenza

Domanda: Qual è la prevalenza di RD nel mio ambulatorio? Conto i pazienti con RD in un periodo di tempo determinato e li divido per il totale dei pazienti che ho esaminato nello stesso periodo.

Gli end-points

L'end-point (o outcome) è la variabile di interesse primario nello studio.

Gli end-points sono suddivisi in:

Clinici	<ul style="list-style-type: none"> - mortalità (totale o specifica) - eventi clinici (es. infarto del miocardio) - fisiologici (es. circonferenza vita, pressione arteriosa) - misure metaboliche (colesterolo, emoglobina glicata)
Economici	<ul style="list-style-type: none"> - clinici diretti (n° ospedalizzazioni, test diagnostici, ecc.) - clinici indiretti (perdita posto di lavoro, inabilità)
Umanistici	<ul style="list-style-type: none"> - qualità della vita - soddisfazione

Il ricercatore deve chiarire qual'è l'end-point primario del suo studio, perché è quello sul quale viene tarata la potenza statistica dello studio stesso. È diventata però prassi comune definire anche uno o più end-points secondari, che possono essere singoli oppure compositi. Non è detto che l'end-point primario sia più importante di quello secondario dal punto di vista clinico ma è quello sul quale si dovrebbe basare l'interpretazione statistica del trial. Gli end-points secondari sono utili quando vanno nella stessa direzione di quelli primari ma, se per esempio, l'end-point primario non risulta ridotto in maniera significativa mentre quello secondario lo è, può essere arduo trarre delle conclusioni affidabili. Infatti, lo ripetiamo, è sull'end-point primario che si sono svolti i calcoli preliminari di tipo statistico.

Gli endpoints clinici si differenziano in clinicamente rilevanti e surrogati.

Ricerare un end-point primario clinicamente rilevante (mortalità e morbilità) significa dover pianificare uno studio con un campione molto numeroso, e che si strutturi per un lungo periodo di tempo.

Per tale motivo spesso i ricercatori preferiscono obiettivi più facilmente dimostrabili.

Tutti gli obiettivi "minori" (la riduzione di colesterolemia, dell'emoglobina glicata, della pressione arteriosa ecc.) sono appunto considerati end-points surrogati, perché vengono utilizzati al posto degli end-points veri. Anche se sembra ragionevole dedurre, ad esempio, che alla riduzione di HbA1c si associ una minore incidenza di complicanze o che a una riduzione di LDL colesterolo si associ una diminuzione di IMA, si deve sempre ricordare il principio che in clinica non sempre ciò che è ragionevole è vero. La letteratura ci offre moltissimi esempi a favore di questa affermazione. Un end-point surrogato può essere considerato un reale sostituto dell'end-point vero solo se è in grado di predire in modo inequivocabile l'evento maggiore e se è possibile dimostrare che l'intervento sull'end-point surrogato modifica sempre anche l'incidenza dell'evento. In tal caso l'end-point surrogato viene definito validato⁽⁶⁾.

Quando ci si accinge a scrivere un articolo si devono avere a disposizione i dati della ricerca e la struttura razionale sulla quale è stata impostata. Le conclusioni alle quali il ricercatore arriva devono essere confrontate con i dati della letteratura internazionale, al fine di stabilire se il proprio contributo apporti un miglioramento, anche piccolo, alle conoscenze ed al progresso della propria disciplina. Vanno sempre citati gli articoli scientifici e i testi di riferimento che sostengono e avallano le proprie argomentazioni. Nella comunità scientifica internazionale un articolo scientifico deve essere organizzato nell'ordine suggerito dall'acronimo IMRAD: *Introduction-Methods-Result-And-Discussion*^(7, 8).

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Hicks NJ, Moody J, Twaddle S, Timimi H, Young P. A catalogue of reporting guidelines for health research. *BMJ* 333: 804-806, 2006.
2. (a) <http://www.sunhope.it/numerosita%C3%A0.pdf>.
3. Brunnhuber K, Chalkidou K, Chalmers I, Clarke M, Fenton M, Forbes C, Glanville J, How to formulate research recommendations. *BMJ* 333, 2006.
4. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, Ministero della salute, Agenzia Italiana del Farmaco. 2007.
5. Jan P Vanderbroucke. In defense of Case Reports e Case Series. *Ann Intern Med* 333-334, 2001.
6. Evans, Thornton, Chamlers. *Testing treatments*, 2006, The British Library. Free available. www.creativecommons.org.
7. Huth EJ. Structured abstracts for papers reporting clinical trials. *Ann Internal Med* 106(4): 626-7, 1987.
8. Come scrivere un articolo scientifico, Cerotti, Cerotti, Franzini, *Biochimica clinica* 32 (3), 2008.

Appendice 1

Studio clinico

Il termine di **studio clinico**⁽¹⁾ viene utilizzato in diversi contesti e talvolta con diversi significati.

1) Nell'accezione più generale si intende uno studio *epidemiologico* con cui si cerca di aumentare la conoscenza sulla incidenza, *eziologia*, *diagnosi* e *terapia* di uno stato morboso o del suo opposto ovvero lo stato di salute. Due casi tipici sono quando si cerca di dimostrare un'associazione statistica fra una malattia ed un ipotizzato agente causale, oppure un'associazione tra una terapia per una malattia e un beneficio.

2) Nell'accezione più tradizionale uno **studio clinico (clinical trial)** è un tipo di ricerca condotto per raccogliere dati sulla sicurezza e sull'efficacia di nuovi farmaci o di dispositivi.

I trial possono essere condotti solo dopo che siano state raccolte sufficienti informazioni sulle caratteristiche del prodotto e sulla sua sicurezza preclinica, ed un *comitato etico* garantisca per lo staff medico che seguirà ed effettuerà lo studio.

Classificazione generale

A) Studi osservazionali

- *Analitici od eziologici*: servono ad analizzare associazioni tra fattori di rischio (determinanti) o fattori protettivi e la patologia in studio. Si suddividono in:

1. Studi longitudinali

- *Studi di coorte* divisi in *prospettivo* e *retrospettivo* (studi a coorte storica o "historical cohorts")
- *Studi caso-controllo* (sono solo retrospettivi) e includono gli *Studi caso controllo nidificati*

2. Studi trasversali

3. Studi di correlazione geografica o temporale

- *Descrittivi*

1. Serie di casi (descrizione di uno o più casi di una determinata malattia [case report], effet-

tuata in particolare per le sue peculiarità o per la novità)

2. Studi ecologici (descrizione delle caratteristiche di tutta la popolazione rispetto ad una determinata qualità o malattia, a partire dai registri di popolazione esistenti)
3. Distribuzione spaziale
4. Andamento temporale

B) **Studi sperimentali** (studi di intervento che valutano gli effetti di un nuovo trattamento su di un gruppo di soggetti o in una comunità)

- Trial sul campo
- Trial di interventi di comunità
- Trial controllati randomizzati (sperimentazioni cliniche)

Definizioni

- **Studio longitudinale**: è uno studio che si realizza con dati ottenuti nel susseguirsi del tempo e può essere retrospettivo o prospettico
 1. Studio longitudinale retrospettivo: è uno studio longitudinale effettuato con dati del passato.
 2. Studio longitudinale prospettico: è uno studio longitudinale all'inizio del quale si raccolgono i dati riferiti al momento corrente, per poi seguirne l'evoluzione nel tempo.
- **Studio trasversale**: è uno studio che si realizza con dati ottenuti in un momento preciso (letteralmente si "taglia trasversalmente").

Il National Institutes of Health (NIH) suddivide i trial in 6 tipi differenti in base allo scopo⁽²⁾.

- **Trial preventivi**: hanno lo scopo di individuare il miglior modo per prevenire la malattia in persone che non hanno mai avuto questa malattia *prevenzione* primaria. Questo approccio può includere farmaci, vaccini, vitamine, minerali o cambiamenti dello stile di vita.
- **Trial di screening**: studiano le metodiche di *prevenzione* secondaria (diagnosi precoce di una malattia in soggetti a rischio che non manifestano sintomi).
- **Trial diagnostici**: condotti per trovare migliori test o procedure per diagnosticare una particolare malattia o condizione.
- **Trial terapeutici**: testano trattamenti sperimentali, nuove combinazioni di farmaci e nuovi approcci di terapia chirurgica o radiante.
- **Trial sulla qualità della vita** (o Supportive Care Trials): esplorano il modo di migliorare il comfort e la qualità della vita per individui affetti da una malattia cronica.

- **Trial ad uso compassionevole**: forniscono terapie sperimentali, prima che abbiano raggiunto l'approvazione finale dell'FDA. Sono diretti a pazienti per i quali altre terapie sono risultate fallimentari. Normalmente deve essere concessa l'approvazione dell'FDA, caso per caso. In Italia l'*uso compassionevole* è regolamentato da un decreto ministeriale⁽³⁾.

1. https://it.wikipedia.org/wiki/Studio_clinico.
2. Glossary of Clinical Trial Terms, NIH Clinicaltrials.gov.
3. L'uso compassionevole. "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica". (G.U. n. 173, 28 luglio 2003, Serie Generale) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/frontend/cortesia.html>

Appendice 2

Studio di coorte

Uno **studio di coorte** (*cohort study* o *panel study*) studia una coorte, ovvero un gruppo che sperimenta un dato evento, in un periodo di tempo selezionato e lo studia ad intervalli di tempo.

Permette quindi di rilevare i possibili fattori di rischio di una popolazione ed il suo follow-up.

Esso consiste nel confronto della diversa incidenza di un determinato fenomeno, ad esempio una malattia professionale, fra il gruppo esposto al fattore di rischio ed il gruppo non esposto.

È considerato uno dei metodi osservazionali più utili ed idonei, assieme a quelli "caso-controllo", per indagare un rapporto causa/effetto⁽¹⁾.

Una *coorte* è un gruppo di persone che mostrano una caratteristica comune in un determinato periodo di tempo, ad esempio anno di nascita, interruzione della scuola, perdita del lavoro, essere esposti ad un farmaco o vaccino... Il gruppo di confronto (gruppo di controllo) potrebbe essere la popolazione generale dal quale il gruppo di coorte è "ritagliato", oppure potrebbe essere un'altra coorte di persone che abbiano solo una piccola o nessuna esposizione al fattore in studio. Quindi una popolazione a rischio per patologia, o evento, è seguita nel tempo per osservare l'eventuale insorgenza della patologia, o evento. Per ogni paziente è nota l'informazione sullo stato di esposizione in tutto il periodo di *follow up*. Dal momento che è nota l'esposizione della popolazione durante il follow up, è possibile calcolare il *tasso d'incidenza*. In molti studi di coorte che coinvolgono l'esposizione al farmaco, coorti d'interesse a confronto sono selezionate sulla base dell'uso del farmaco e seguite nel tempo. Gli studi di coorte sono utili quando c'è la necessità di conoscere il tasso d'incidenza di eventi avversi. In pratica si procede così⁽²⁾:

$$\text{incidenza malattia} = \left(\frac{\text{nuovi casi di malattia nella popolazione esposta}}{\text{nuovi casi di malattia nella popolazione esposta} + \text{popolazione a rischio nel periodo}} \right)$$

Può essere difficile reclutare un numero sufficiente di pazienti che sono stati esposti ad un farmaco d'interesse, come un farmaco orfano, o studiare degli eventi molto rari. Come negli studi caso controllo, negli studi di coorte l'identificazione dei pazienti può provenire da grossi *database* automatizzati o dai dati raccolti manualmente e specificatamente per lo studio. Inoltre, gli studi di coorte possono essere usati per esaminare i problemi della sicurezza in popolazioni speciali (anziani, i bambini, pazienti con condizioni co-morbide, gravide, ecc) attraverso un sopra campionamento di questi pazienti o stratificando la coorte se esiste un numero sufficiente di pazienti⁽³⁾.

Rappresenta lo studio analitico più potente per valutare i fattori di rischio. Lo studio di coorte ha lo svantaggio di essere di lunga durata, difficile, costoso. Non è adatto per le malattie rare.

Studio di coorte prospettico

Si effettua seguendo nel tempo una popolazione selezionata (coorte), per osservare l'incidenza di un particolare evento. Il più famoso studio per coorte prospettico è il *Framingham study*.

Studio di coorte retrospettivo

Sono studi condotti sulla base di documentazione raccolta in passato e, quindi, già esistente prima della decisione di iniziare lo studio; si tratta quindi di una ricerca d'archivio. In pratica si tratta di osservazioni su persone delle quali è a conoscenza l'esposizione nel passato, seguite per un certo tempo osservando il numero di eventi⁽¹⁾.

Studio caso-controllo

Uno **studio caso-controllo** è utilizzato per identificare i fattori che possono contribuire al realizzarsi di una determinata condizione clinica.

Si confronta un gruppo di soggetti con una certa malattia con un gruppo simile ma privo della malattia e si valuta se ci sono state esposizioni o fattori di rischio.

Si risale quindi dall'esito, ovvero la malattia, all'esposizione, valutando se esiste una differente incidenza di una determinata caratteristica, *eziologia*, fra casi e controlli.

Questi studi sono relativamente poco costosi ed usati frequentemente per studi epidemiologici, anche in virtù della possibilità di essere svolti da un solo o pochi ricercatori. Si tratta di studi retrospettivi, in quanto l'esposizione non può non precedere l'esito. Riguardano più l'eziologia che gli esiti. Questo tipo di studio può correlare solo l'associazione, ma non la causalità. Mancano quasi sempre dati obiettivi sull'esposizione dal momento che è riferita ad eventi del

passato. Tra i limiti è necessario ricordare le molte distorsioni possibili:

nella scelta dei casi, nella scelta dei controlli, mancanza frequente di dati obiettivi sulla esposizione, atteggiamenti diversi degli osservatori nell'interpretazione dei dati⁽³⁾. Il più grande trionfo di questo tipo di studi è stata la dimostrazione del legame tra tabacco e tumore al polmone.

Gli studi caso controllo sono particolarmente utili quando il fine è indagare se vi è un'associazione tra un farmaco ed uno specifico evento avverso raro, come pure i fattori di rischio per gli eventi avversi. I fattori di rischio possono includere condizioni quali disfunzione renale ed epatica, questi possono modificare la relazione tra l'esposizione al farmaco e l'evento avverso. In condizioni specifiche uno studio caso-controllo può fornire il tasso d'incidenza assoluto dell'evento. Se vengono individuati tutti i casi di interesse (o una frazione ben definita di essi) nell'area di raccolta ed è nota la frazione dei controlli proveniente dalla popolazione d'origine, si può calcolare un tasso d'incidenza⁽³⁾.

	Soggetti malati	Soggetti di controllo non malati
Esposti	a	B
Non esposti	c	D
Totali	a+c	b+d

Un tipo particolare di case-control è il **nested case-control study** o **studio caso-controllo nidificato**, che è un misto del case-control e dello studio di coorte. Offre un'importante riduzione nel costo e nella fatica di raccolta dei dati e di analisi rispetto all'approccio full cohort, con una relativa minore perdita in efficienza statistica. Rispetto agli studi caso-controllo il NCC riduce il *recall bias* e l'ambiguità temporale.

Lo svantaggio di studi *nested* è che le persone non affette da malattia, individuate da quelle selezionate nei controlli, non possono essere pienamente rappresentative della coorte originale, in caso di morte o di incapacità nel follow-up dei casi.

Studio osservazionale trasversale o cross-sectionale

Uno **studio osservazionale trasversale** o **cross-sectional** (o di prevalenza) si basa sull'osservazione di un fenomeno o di un evento clinico in un determinato periodo di tempo. Viene usato per studiare la *prevalenza* istantanea di una malattia oppure per misurare l'associazione tra il fattore di rischio di malattia/condizione e la malattia/condizione.

I risultati, ovvero la prevalenza di una malattia, possono quindi variare tra 0 e 1 (oppure tra 0% e 100)⁽²⁾.

$$\text{prevalenza malattia} = \left(\frac{N. \text{ eventi sanitari osservati nell'istante}}{N. \text{ eventi sanitari osservati nell'istante} + \text{persone a rischio nell'istante dell'osservazione}} \right)$$

Negli studi di questo tipo non si fa altro che prendere dei campioni di popolazione e rilevare la prevalenza di una determinata malattia.

Questi studi offrono risultati immediati e sono economicamente poco rilevanti in quanto non richiedono l'impiego di mezzi, tempo e personale per lunghi periodi.

D'altro canto, però, essi non consentono di calcolare misure d'incidenza, da non confondere con la prevalenza, né tantomeno di associare con sicurezza un fattore di rischio ad una malattia, in quanto non permettono di verificare con certezza con quale fattore di rischio un "ammalato" sia entrato in contatto.

Sono utili per descrivere il carico di una malattia al "tempo 0" e la distribuzione di una "variabile". Analizzano l'associazione fra una malattia ed un fattore causale ed infine, sono poco costosi e di breve durata.

Questi studi forniscono indicazione sulla prevalenza e non sulla incidenza. La prevalenza è infatti il rapporto tra il numero dei casi con una determinata malattia, in quel momento, ed il numero di componenti della popolazione in esame. Gli studi trasversali possono essere pensati come un'istantanea di una malattia in una popolazione in un particolare momento. Questo tipo di studio può essere utilizzato per misurare la prevalenza di condizioni acute o croniche nella popolazione. Tuttavia, visto che l'esposizione e lo stato di malattia sono misurati nello stesso momento, non è quasi mai possibile distinguere se l'esposizione precede o segue la malattia. Quindi il principale inconveniente consiste nel fatto che la relazione temporale tra l'esposizione e l'esito non può essere direttamente identificata^(3,4).

Lo studio trasversale può essere: *descrittivo od analitico*.

• Studio trasversale descrittivo

Si ricerca la prevalenza di una malattia nel tempo. Lo studio trasversale congela un momento specifico

nel tempo, mira a trovare lo stesso tipo di rapporti che possono essere visualizzati con il "figure in movimento" dello studio di coorte, ma a costi molto minori.

• Studio trasversale analitico

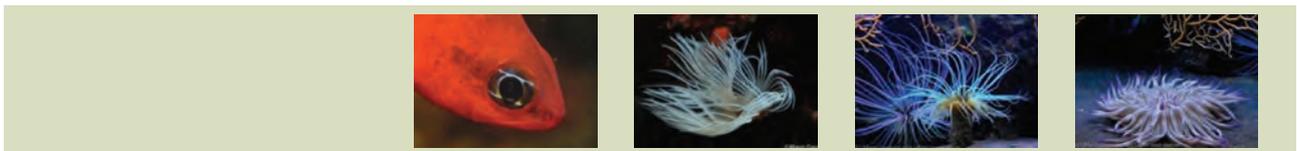
In uno studio trasversale uno specifico gruppo è osservato per vedere se una sostanza od attività, come il fumo, è correlata agli eventi da investigare, per esempio il cancro polmonare. Se un più grande numero di fumatori hanno il tumore al polmone, rispetto a coloro che non fumano, ciò supporta l'ipotesi che il tumore polmonare sia correlato con il fumo. L'analisi trasversale (in generale) studia la relazione tra differenti variabili in un determinato momento⁽⁵⁾.

Studi di correlazione geografica o temporale

Quasi sempre sono studi di mortalità per una certa malattia in due o più territori dove la mortalità è messa in rapporto con la diversa esposizione/distribuzione di uno o più fattori di rischio.

I limiti sono lo scarso controllo della qualità dei dati, basandosi su statistiche correnti dove i dati sono rilevati "per altri scopi da altri osservatori". Presenza di fattori confondenti e distorsioni⁵.

1. <http://www.etruriamedica.com/Servizi/agg-medico/Formazione%202006-2007/Saper%20leggere%20gli%20studi%20clinici%20DR%20Angori/gli%20studi%20eziologici.ppt>.
2. Prevalenza e incidenza: definizioni - Quaderno di Epidemiologia. www.quadernodiepidemiologia.it/.
3. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/051130-02.asp> METODI DI FARMACOVIGILANZA, (secondo l'ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmacovigilance Planning E2E, 18 novembre 2004).
4. Sir Richard Doll: "A life's research", BBC News, 22 June, 2004.
5. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/051130-02.asp> Metodi di Farmacovigilanza, (secondo l'ICH Harmonised Tripartite Guideline - Pharmacovigilance Planning E2E, 18 novembre 2004).





Newsletter n. 20 giugno 2013

PIEMONTE

F. Travaglini, E. Massimetti - Biella
G. Bargerò - Casale Monferrato
C. B. Giorda, L. Marafetti, E. Nada - Chieri
A. Chiambretti, R. Formengo, F. Capano - Chivasso
G. Magro - Cuneo
M. Comoglio, G. Micali - Moncalieri
A. Ozzello - Pinerolo
A. Nuzzi, E. Fraticelli - Alba-Bra

LOMBARDIA

N. Musacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino
G. Marelli - Desio
L. Sciangula, E. Banfi - Mariano Comense
G. Testori, P.A. Rampini - Milano
G. Mariani - Milano

VENETO

G. P. Beltramello, A. Pianta - Bassano del Grappa
D. Fedele, G. Sartore - Padova
F. Mollo - Rovigo
R. Mingardi, F. Trevisan - Vicenza

FRIULI VENEZIA GIULIA

M. A. Pellegrini - Udine

LIGURIA

A. Corsi A. Agliarolo - Genova
L. Corsi - Chiavari
G. Viviani, A. Durante, V. Albanese - Genova

EMILIA ROMAGNA

A. Sforza, G. Corona - Bologna
V. Manicardi, M. Michelini - Montecchio Emilia
D. Zavaroni, U. De Joannon - Piacenza

TOSCANA

M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
R. Miccoli - Pisa
A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagioni - Prato
F. Baccetti - Massa Carrara

MARCHE

P. Fogliani, E. Tortato - Fermo
G. Vespasiani - San Benedetto del Tronto

LAZIO

F. Chiaromonte - Roma
S. Leotta, C. Suraci, L. Fontana - Roma
C. Occeoli, A. Sabbatini - Palestrina
L. Morviducci - Roma
R. Bulzomi, M. Rovere - Roma

ABRUZZO

P. Di Berardino, P. Romagnì - Atri
J. Grosso, F. De Marco - Castel di Sangro
R. Iannarelli, A. E. Giuliani - L'Aquila
M. Pupillo, L. Paterra - Lanciano
V. Paciotti - Avezzano

MOLISE

A. Aiello - Campobasso

CAMPANIA

G. Corigliano C. De Fazio - Napoli
S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone - Napoli
S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino - Napoli
G. Clemente P. Calatola - Salerno
V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
A. Del Buono V. Starnone - Celliole (CE)
L. Improta - Napoli

PUGLIA

M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
S. Albano, M. Sciarrafia - Taranto

CALABRIA

G. Perrone - Reggio Calabria
G. Pipicelli - Soverato
G. Armentano, S. Filippelli - Rossano Calabria

SICILIA

M. Di Mauro - Catania
D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
P. Pata, T. Mancuso - Messina
C. De Francesco - Catania

SARDEGNA

M. Songini, M. B. Carboni, M. Piras - Cagliari
A. Corda - Iglesias
A. Gigante, A. Cau - Nuoro

Carissimi tutti,
vi proponiamo il consueto aggiornamento anche alla luce di quanto discusso durante il Congresso Nazionale di Roma

STUDIO BETA DECLINE

(predittori della disfunzione beta cellulare nel diabete mellito di tipo 2)

L'analisi dei dati raccolti al basale e alla conclusione delle visite del 2° anno è stata presentata nella sessione "I grandi studi di AMD" dal Prof. Domenico Cucinotta. Gli stessi dati saranno anche discussi in un poster all'EASD di settembre.

Nei servizi coinvolti si stanno effettuando le visite conclusive del 4° anno, visite per le quali è nuovamente previsto il prelievo con invio al laboratorio Exacta.

A questo proposito viene richiesto ai centri partecipanti di concludere le visite del 4° anno (almeno nella parte relativa al prelievo di sangue) entro l'11 dicembre 2013.

Tale richiesta deriva dal fatto che il macchinario di laboratorio per la valutazione dell'insulinemia dovrà essere sostituito e il nuovo macchinario non sarà più compatibile con il precedente; pertanto i risultati non potranno essere confrontabili.

Essendo l'insulinemia uno degli end point dello studio è quindi fondamentale che tale dato non venga perso. I servizi coinvolti sono stati avvisati e, a coloro che avevano visite programmate oltre tale data, è stato richiesto di anticipare la visita (o almeno l'esecuzione del prelievo). Adeguiamoci perché si tratta di un dato fondamentale per la riuscita dello studio.

STUDIO HYPOS-1

(fattori correlati agli episodi di ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2)

L'arruolamento si era concluso con successo in data 6/03/2013. I primi dati preliminari sono stati presentati dal dr. Alberto Agliarolo nella tavola rotonda sulle ipoglicemie al Congresso di Roma.

Il lavoro ha prodotto anche 2 abstract che sono stati inviati all'EASD di Barcellona e nello specifico:

1) A. Agliarolo, D. Antenucci, V. Armentano, F. Baccetti, A. Chiambretti, F. Chiaromonte, A. Corsi, D. Cucinotta, G. Lucisano, F. Gentile, B. Pintaudi, A. Nicolucci "Incidence of severe and symptomatic hypoglycaemia in type 1 diabetes: the HYPOS-1 study"

2) C. Giorda, R. Iannarelli, S. Leotta, G. Marelli, F. Mastinu, N. Musacchio, A. Ozzello, V. Paciotti, F. Pellegrini, M. Rossi, L. Sciangula, S. Gentile "Incidence of severe and symptomatic hypoglycaemia in type 2 diabetes: the HYPOS-1 study"

Ricordiamo ai partecipanti che non ne hanno ancora fatto richiesta che vi è la possibilità di pagare il data manager come da prassi AMD, mentre ricordiamo agli altri che una volta terminate tutte le analisi del database potranno fare richiesta della seconda tranche. Si stima che tali richieste possano essere evase a partire da settembre e comunque dopo nostra verifica.

STUDIO SUBITO DE

(prevalenza e gravità della disfunzione erettile, dell'ipogonadismo e della loro associazione con i fattori di rischio cardiovascolare e con la depressione in diabetici tipo 2 di nuova diagnosi)

Come già ricordato il lavoro sulle visite basali dello studio è stato accettato dalla rivista JEI (Journal of Endocrinological Investigation), mentre la versione italiana è uscita sul numero 1 del 2013 del giornale di AMD.

Il lavoro è stato presentato durante il convegno di Roma nella sezione "I grandi studi di AMD" dal dr. Giovanni Corona

Attualmente si stanno completando le visite di follow up a 18 mesi.

Si prevede con settembre l'inizio dell'inserimento dei dati.

Ad oggi 17 centri su 27 hanno concluso le visite 2

Ricordiamo a tutti che verranno contattati per gestire la raccolta delle schede tramite corriere.

L'importanza di concludere bene questa fase è nota e il nostro intento è comunque quello di non fermarsi qui.

Stiamo lavorando affinché il progetto continui nei prossimi anni visto l'affiatamento del gruppo, l'ottima risposta ottenuta e soprattutto la crescente importanza del fenomeno.

STUDIO START-DIAB

(appropriata terapia antidiabetica orale nei pazienti di tipo 2 con scompenso metabolico: inerzia o solerzia terapeutica)

I primi risultati dello studio sono stati presentati nella sezione "I grandi studi di AMD" dalla dr.ssa Miryam Ciotola.

Queste prime analisi hanno anche prodotto due poster discussi a Roma:

1) Il rischio di inerzia terapeutica: Risultati dello studio Start Diab Miryam Ciotola¹, Carlo B. Giorda², Antonio Ceriello³ e Sandro Gentile⁴ per il Gruppo di Studio AMD START DIAB.

2) possibili cause del mancato controllo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 2: l'opinione del diabetologo Miryam Ciotola¹, Carlo B. Giorda², Antonio Ceriello³ e Sandro Gentile⁴ per il Gruppo di Studio AMD START DIAB.

Sono in atto ulteriori analisi in modo da poter uscire con delle pubblicazioni su riviste internazionali entro quest'anno.

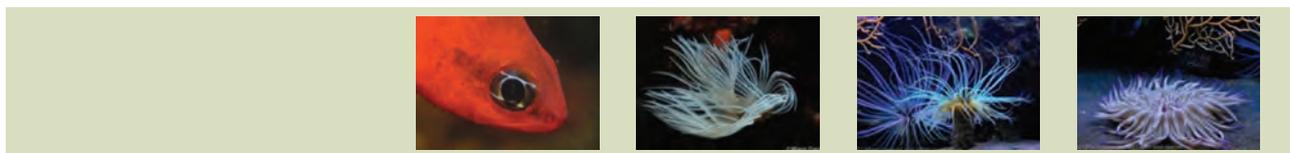
Vi ricordiamo di non esitare a contattarci nel caso di necessità o dubbi.

elynada@gmail.com

fondamd@aemmedi.it

Carlo Giorda

Elisa Nada



Subito! News

segreteria@aemmedi.it

Trattare subito con terapia insulinica intensiva il diabete tipo 2 alla diagnosi può cambiare la storia naturale della malattia

An early and intensive insulin treatment of newly diagnosed Type 2 Diabetes can change the natural history of the disease

A cura di



Valeria Manicardi
Reggio Emilia

La storia naturale del Diabete Tipo 2 è caratterizzata sia da insulino-resistenza periferica che da progressiva perdita della funzione Beta-cellulare. Gli autori (Kramer, Zinman, Retnakaran) hanno strutturato una metanalisi di tutti gli studi che hanno utilizzato un trattamento Insulinico intensivo per un breve periodo di tempo, all'esordio del Diabete Tipo 2.

La metanalisi si propone di verificare se:

1. un breve trattamento insulinico intensivo all'esordio del Diabete, migliora l'Insulino-resistenza e la funzione Beta-Cellulare
2. se esistono caratteristiche basali che possono differenziare i pazienti che vanno incontro a remissione dell'iperglicemia, rispetto a quelli che non vanno in remissione (Fenotipizzazione possibile).

Materiali e Metodi - Sono stati analizzati tutti gli studi di pubblicati dal 1950 al nov 2012 sulle principali banche dati internazionali, che avessero le seguenti caratteristiche:

- diabetici T2 di età > 18 anni, di nuova diagnosi, trattati con ter insulinica intensiva all'esordio per un breve periodo e
- studiati con HOMA B e HOMA IR per valutare l'effetto del trattamento sulla secrezione insulinica /o sulla insulino resistenza
- e la remissione dall'iperglicemia ed il periodo di tempo libero da farmaci per il diabete al follow-up.

Sono stati così analizzati 1645 studi, di cui 7 rispondenti ai criteri di inclusione - pubblicati tra il 2004 e il 2012 - che hanno costituito la base dati per la metanalisi. 5 studi su 7 non erano randomizzati.

Sono entrati nella metanalisi 839 pazienti, con range di età media da 48 a 58 anni, con HbA1c da 9,7 a 11,9% e BMI medio da 24,0 a 27.7 kg/m². Il trattamento insulinico intensivo iniziale è avvenuto con ter multiiniettiva (basal-bolus) o

con CSII per un periodo di 14-21 giorni: tutti gli studi hanno ottenuto la remissione dell'iperglicemia. La remissione dell'iperglicemia è stata valutata come % di pazienti liberi da terapia al follow up: a 3 mesi dalla fine del trattamento insulinico intensivo il 66,2% dei pazienti era libera da farmaci, a 6 mesi la % scendeva di poco (58,9%), a 12 mesi il 46,3% dei pazienti era ancora libero da farmaci, e il 42,1% manteneva la assenza di farmaci anche a 24 mesi. I fattori che si associano alla remissione glicemica più duratura sono un BMI più elevato e valori glicemici a digiuno più bassi. E subito dopo il trattamento insulinico intensivo i pazienti con valori glicemici più bassi a digiuno e dopo il pasto sono quelli con una maggior durata del periodo libero da farmaci.

La funzione B-cellulare valutata al basale e dopo il trattamento insulinico intensivo (HOMA-B) mostra un significativo miglioramento in tutti gli studi tranne uno (Figura 1-A) e la insulino-resistenza si è ridotta in tutti gli studi entrati nella metanalisi tranne uno (Figura 1- B).

L'analisi dei fattori associati a questi risultati ha messo in evidenza che solo il sesso influenza la riduzione della insulino-resistenza: la riduzione è tanto maggiore negli studi in cui la prevalenza del sesso maschile è minore. Quindi il genere femminile potrebbe beneficiare maggiormente del trattamento insulinico intensivo all'esordio del DT2.

Discussione: Il progressivo deterioramento della funzione B-cellulare e della massa B-cellulare fa parte della storia naturale del Diabete Tipo 2 e le ragioni fisiopatologiche per cui un breve trattamento insulinico intensivo all'esordio del DT2 possono invece migliorare la funzione B-cellulare sono diverse:

- la rapida eliminazione della Glucotossicità, che si ottiene normalizzando rapidamente la iperglicemia con il trattamento insulinico intensivo, gioca un ruolo rilevante nel recupero B-cellulare, che è tanto maggiore all'esordio della malattia, quando ancora il patrimonio B-cellulare è ampio. Ma la eliminazione della glucotossicità non è verosimilmente l'unico meccanismo, se nell'RCT di Weng e coll.⁽²⁾ il trattamento insulinico intensivo confrontato con la terapia con Ipoglicemizzanti Orali, portava in entrambi i casi all'euglicemia, ma solo i pazienti in trattamento insulinico ottenevano un periodo libero da farmaci e il recupero della 1° fase rapida di secrezione insulinica persistente ancora dopo 12 mesi. Verosimilmente accanto alla capacità di normalizzare la glicemia, la insulina possiede altri effetti che diventano fondamentali nel preservare la B-cellula;

- la azione lipolitica; la potente azione antiinfiammatoria; e la attività antiapoptotica.

La terapia Insulinica all'inizio della malattia permette quindi di tenere sotto controllo entrambi i difetti tipici del DT2: la perdita di funzione B-cellulare e la Insulino-resistenza. Tuttavia il beneficio tende a perdersi nel tempo: il BMI più elevato e la glicemia a digiuno più bassa al basale individuano i pazienti che maggiormente beneficeranno del trattamento insulinico intensivo, e che avranno una remissione più duratura. L'obesità infatti si accompagna ad una maggiore massa B-cellulare, su cui l'azione insulinica si esplica.

La tesi per cui l'inizio della terapia insulinica peggiora la Qualità della vita delle persone è stata confutata da studi recenti che hanno dimostrato che iniziare la terapia insulinica rapidamente per un periodo transitorio riduce la diffidenza e fa affrontare con maggiore consapevolezza e minore refratta-

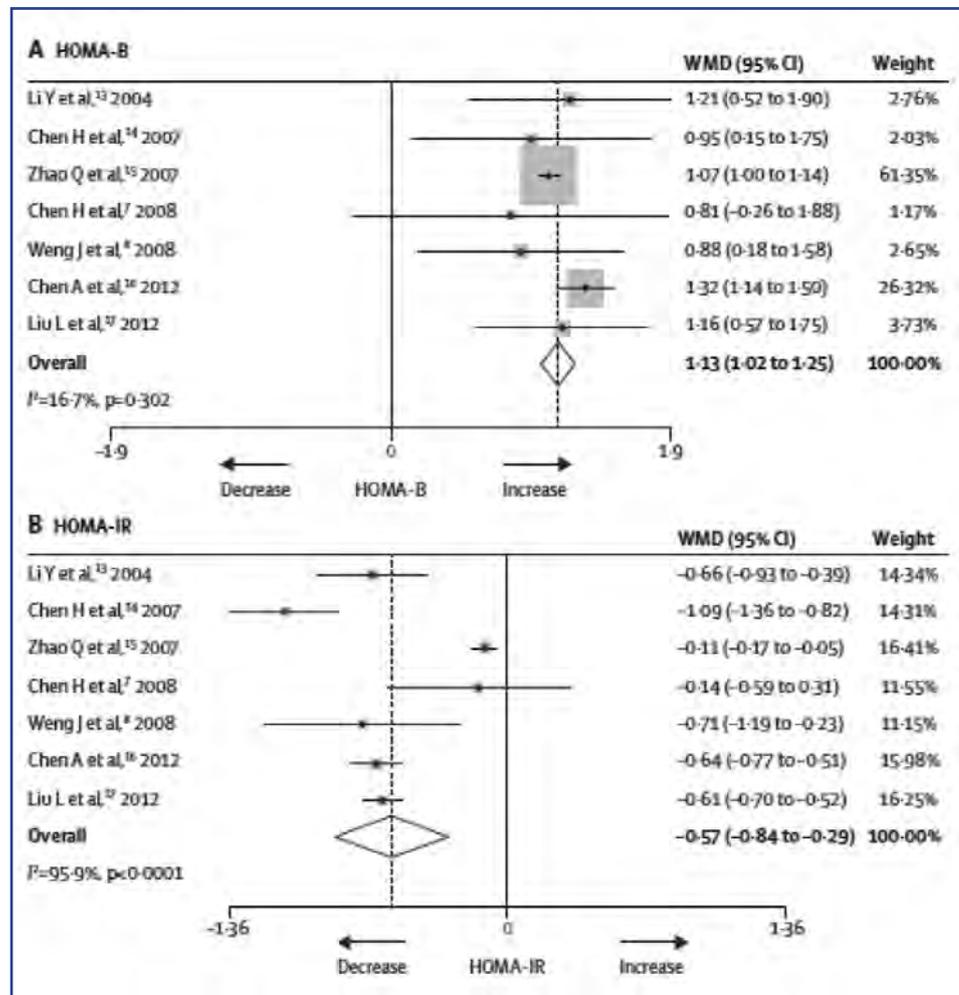


Figura 1. A) HOMA-B (Homeostasis Model Assessment of B-cell-function): funzione B-cellulare nei pazienti trattati con terapia insulinica intensiva per un breve periodo alla diagnosi; B) HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): riduzione della Insulino-resistenza dopo breve trattamento insulinico intensivo alla diagnosi di DT2.

rietà la eventuale necessità di aggiungere Insulina nel corso della propria vita.

Messaggio chiave: Un breve trattamento insulinico intensivo (2-3 settimane) nel diabete tipo 2 all'esordio presenta vantaggi clinici indubbi: ottimizza rapidamente il compenso metabolico, dal punto di vista fisiopatologico, contribuisce a preservare la funzione beta-cellulare e può cambiare la storia naturale della malattia diabetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. January 30-2013, The Lancet.com [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70006-8).
2. Weng J, Li Y, Xu W. Effect of intensive Insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomized parallel-group trial. Lancet 371: 1753-60, 2008.

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

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

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

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



Diabete e infezioni

Alterazioni glicemiche secondarie a terapia antibiotica nell'anziano

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

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

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

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

Infezioni invasive da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Variabilità glicemia, diabete e anziano

Prevenire la variabilità glicemica

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

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

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

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

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

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

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

Il gruppo del Prof. Giuseppe Paolisso (Napoli) ha pubblicato su *Diabetes Care* i risultati di uno studio che ha analizzato la relazione tra la variabilità glicemica, misurata come ampiezza media delle escursioni delle glicemie (MAGE, mean amplitude of glycemic excursions) durante CGSM per 48 ore e le performance cognitive di 121 anziani (range di età: da 65 a 88 anni) affetti da diabete di tipo 2. Dopo aggiustamento per l'età e altri determinanti delle condizioni cognitive, valu-

tate con l'MMSE (Mini Mental Status Examination) e con un'analisi delle funzioni esecutive e di attenzione, gli autori hanno riscontrato una correlazione significativa tra l'indice MAGE e l'MMSE ($r = 0,83$; $p < 0,001$), e tra il MAGE e il punteggio relativo alle funzioni cognitive esaminate ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Tale relazione è risultata indipendente da età, sesso, BMI, indice WHR (waist-to-hip ratio), assunzione di farmaci, livello di attività fisica, pressione arteriosa, HbA1c e gli altri indici principali del controllo glicemico, basale (FPG, fasting plasma glucose) e post-prandiale (PPG, post-prandial glycemia).

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

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

Eterogeneità clinica dei soggetti anziani con diabete di tipo 2

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

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

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

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

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

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

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

Iperglicemia in ospedale

Gestione delle iperglicemie nei pazienti ospedalizzati

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

Partendo dalla descrizione di un caso clinico, relativo a una paziente ricoverata per insufficienza respiratoria in una polmonite multilobare, il Dott. Silvio E. Inzucchi (New Haven, Connecticut; USA), su un numero relativamente recente del *New England Journal of Medicine*⁽¹⁾, traccia il punto sulle evidenze attualmente disponibili circa la gestione delle iperglicemie in ospedale. Sottolinea soprattutto come i dati che descrivono una riduzione della mortalità, nei soggetti con un più stretto controllo glicemico, riguardino non solamente gli individui con un diabete noto, ma tutti quelli che presentano glicemie elevate nel corso del ricovero.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consensus statement AACE/ADA sul controllo glicemico nel paziente ospedalizzato

21 settembre 2009 – I soggetti affetti da diabete presentano un rischio nettamente aumentato di essere ospedalizzati e di avere degenze prolungate, rispetto alla popolazione generale. Si stima, d'altra parte, che il 22% di tutte le giornate di ricovero nosocomiale riguardi pazienti diabetici, con costi sanitari esorbitanti e notevoli ricadute assistenziali, tra le quali l'importanza di perseguire e mantenere un adeguato compenso glicemico nel corso del ricovero. Numerose evidenze pongono infatti in correlazione l'iperglicemia dei soggetti ricoverati (con o senza diabete) con outcome sfavore-

voli; per contro, solamente alcuni studi hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo (in determinati contesti) si associ a una riduzione della mortalità e a un miglioramento degli endpoint sanitari.

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

Il nuovo consensus statement affronta le seguenti domande:

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

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

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

La gestione intraospedaliera dell'iperglicemia presenta problemi di sicurezza?

Di quali sistemi occorre disporre per soddisfare tali raccomandazioni?

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

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

Quali sono le aree delle future ricerche?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabete e chirurgia bariatrica

Obesità, chirurgia bariatrica e mortalità

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

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

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

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

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

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

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

Remissione chirurgica del diabete con il bendaggio gastrico

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

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

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

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

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

Riduzione del rischio oncologico negli obesi sottoposti a chirurgia bariatrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Terapia medica e/o chirurgica nel diabete di tipo 2

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

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

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

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

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

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

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

Chirurgia bariatrica, non solo luci

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

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

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

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

