

## Modelli alimentari e salute: un percorso fra Oriente e Occidente



A. Ceriello<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>  
katherine.esposito@unina2.it

<sup>1</sup> IDIBAPS, Institut d'Investigacions Biomediques, Barcelona, Spain; <sup>2</sup> UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi - A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli

**Parole chiave:** Diabete mellito, Dieta mediterranea, Dieta vegetariana, Stile di vita salutare  
**Key words:** Diabetes mellitus, Mediterranean diet, Vegetarian diet, Healthy lifestyle

Il Giornale di AMD, 2013;16:403-404

### Riassunto

*Diete non salutari e carenza di attività fisica hanno contribuito all'incremento della prevalenza dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2 in tutto il mondo, mentre l'adozione di uno stile di vita salutare sembra una strategia valida per il contenimento del rischio di malattie croniche, come obesità, diabete e cancro. La generazione di un milieu citochinico pro-infiammatorio potrebbe rappresentare uno dei meccanismi alla base del legame fra diete non salutari, malattie metaboliche e cardiovascolari. La dieta ideale dovrebbe essere in grado di modulare tutti i fattori potenzialmente implicati nella genesi del rischio cardio-metabolico e tumorale. Molte evidenze sottolineano come Dieta Mediterranea e dieta vegetariana sembrano interpretare questo modello alimentare salutare, così come il modello alimentare "frugale" di tipo orientale in netto contrasto con la proposta di cibi non salutari che troppo spesso la pubblicità e i media ci propongono.*

### Summary

*Unhealthy diets and lack of physical activity have contributed to increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus type 2 in the world, while the adoption of a healthy lifestyle seems an important strategy to reduce the risk of diseases chronic, such as obesity, diabetes and cancer. The generation of a pro-inflammatory cytokine milieu could represent one of the mechanisms underlying the link between unhealthy diets, metabolic diseases and cardiovascular diseases. The ideal diet should be able to modulate all the factors potentially involved in the genesis of cardio-metabolic risk and cancer. Several lines of evidence point out that the Mediterranean diet and Vegetarian diet seem to interpret this model of healthy eating, as well as the food model "frugal" oriental type in stark contrast to the proposal of the unhealthy foods that too often the advertising and the media offer us.*

Diete non salutari e carenza di attività fisica hanno contribuito all'incremento della prevalenza dell'obesità e del diabete mellito di tipo 2 in tutto il mondo. Il basso consumo di frutta è attualmente annoverato fra le 10 principali cause di mortalità in tutto il mondo<sup>(1)</sup>. Inoltre, le malattie dell'apparato cardiocircolatorio, seguite dalle patologie neoplastiche, respiratorie e metaboliche rappresentano le principali cause di morte in Italia. L'epidemia di obesità e sindrome

metabolica sembra poter innalzare la prevalenza della maggior parte di queste malattie nel prossimo futuro.

L'adozione di uno stile di vita salutare appare, dunque, di fondamentale importanza per la riduzione del rischio di malattie croniche. L'importanza della nutrizione come determinante essenziale di uno stile di vita salutare e del controllo del diabete, è stata a più riprese sottolineata dall'American Diabetes Association (ADA) e dall'European Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>(2)</sup>. Tuttavia, se, da un lato, esiste un consenso generale sull'importanza dell'attività fisica e del controllo del peso nella prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili, attualmente non è noto quale sia il migliore regime alimentare per la promozione dello stato di salute. Diete altamente caloriche, ricche di proteine di origine animale, grassi, carboidrati raffinati e povere di frutta e verdura sono associate ad un'aumentata incidenza di patologie cardiovascolari e neoplastiche<sup>(3,4)</sup>. La generazione di un milieu citochinico pro-infiammatorio potrebbe rappresentare uno dei meccanismi alla base del legame fra diete non salutari, malattie metaboliche e cardiovascolari<sup>(5)</sup>.

In teoria, la dieta ideale dovrebbe essere in grado di modulare tutti i fattori potenzialmente implicati nella genesi del rischio cardio-metabolico e tumorale. Nell'ultimo Position Statement dell'ADA<sup>(6)</sup> viene affermato come, in assenza di una chiara definizione del numero totale di calorie da derivare dalle diverse classi di macronutrienti, l'"eating pattern" corrente, le preferenze alimentari e i target metabolici di ciascun individuo diventano criteri fondamentali per l'individuazione del regime alimentare più appropriato per il management del diabete. Da questo punto di vista, entrano in gioco altri fattori quali l'accesso a cibi coltivati in ambienti non inquinati, la tradizione alimentare del territorio di appartenenza, la disponibilità di risorse economiche per la scelta di cibi salutari. Nello stesso documento, diversi modelli alimentari, fra cui la dieta Mediterranea e la dieta vegetariana, vengono presi in considerazione, in relazione alle evidenze scientifiche che ne hanno valutato gli effetti in termini di controllo glicemico e di prevenzione delle complicanze in pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2.

Il concetto di dieta mediterranea origina dal “Seven Countries Study” condotto da Keys negli anni ‘50, indicando la tradizione alimentare dell’ampia regione geografica che si affaccia sulle rive del Mar Mediterraneo, ritenuta ampiamente responsabile dello stato di salute della popolazione di queste regioni. La dieta Mediterranea si basa, in larga parte, su prodotti vegetali: frutta e verdura di stagione; cereali integrali, legumi, noci e semi; olio extra-vergine di oliva come principale fonte di lipidi alimentari; pesce, pollame, e prodotti caseari freschi consumati in quantità medio-basse, basso consumo di carne rossa e vino ai pasti, con moderazione. Il rapporto tra dieta mediterranea e diabete è stato oggetto di numerosi studi scientifici, che hanno documentato effetti benefici di questo regime alimentare in individui diabetici in termini di prevenzione primaria<sup>(7,8)</sup>, controllo glicemico<sup>(9,10)</sup>, e prevenzione delle complicanze<sup>(11,12)</sup>.

L’alimentazione vegetariana discende, nei principi, dalla verifica e dalla pratica quotidiana di osservazioni, intuizioni e concetti formulati dalla tradizione filosofica dell’estremo oriente, e rielaborata dalla macrobiotica. Fra i pattern alimentari cosiddetti “vegetariani”, quello vegano, nel quale si escludono totalmente dall’alimentazione la carne e tutti i cibi di derivazione animale, si distingue da quello vegetariano, nel quale è consentita l’assunzione di uova e di latte e dei suoi derivati, ma non dei prodotti carnei. Il basso intake di grassi saturi e di colesterolo, e l’abbondanza di frutta, vegetali, grani integrali, noci, soia e suoi derivati, rappresenterebbero le caratteristiche in grado di rendere questi regimi alimentari efficaci nella riduzione del rischio cardiovascolare e nel controllo del diabete. Tuttavia, i pochi studi ad oggi disponibili sulle diete vegetariane in pazienti con diabete tipo 2<sup>(13-15)</sup>, sono in favore di un consistente miglioramento del controllo glicemico e del rischio cardiovascolare solo quando l’introito calorico viene ristretto e la perdita di peso ottenuta.

A prima vista, le conoscenze sull’alimentazione e i suoi effetti sulla fisiologia e sul decorso delle malattie che provengono dalla scienza medica moderna di stampo occidentale e dalla tradizione filosofica dell’estremo oriente sembrano incompatibili. In realtà, queste due polarità possono illuminarsi e rafforzarsi a vicenda, riscoprendo in un regime alimentare “frugale”, attributo qualificante dell’alimentazione Mediterranea, ma anche dei regimi vegetariani, un pattern nutrizionale protettivo nei confronti della gran parte delle patologie croniche tipiche del nostro tempo, come del diabete mellito: nel campo della ricerca sulla prevenzione delle malattie ad eziologia multifattoriale, dunque, si intravede già una prospettiva di scambio e penetrazione dei due approcci alla conoscenza.

La ricerca di migliori linee di intervento per arginare l’incidenza di malattie croniche nella popolazione generale, nel rispetto di ideologie, tradizioni, e patrimonio alimentare territoriale, resta un obiettivo prioritario in termini di salute pubblica. E’ notevole, inoltre, l’attenzione che i media prestano al problema dell’alimentazione; tuttavia i prodotti più frequentemente pubbliciz-

zati non sempre sono confacenti ad uno stile alimentare corretto e salutare. Pertanto, dovrebbe essere ulteriormente promossa la corretta informazione al paziente sull’importanza delle varietà della dieta del nostro patrimonio agroalimentare, da consumare in maniera consapevole.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for non communicable diseases. *N Engl J Med*. Sep 5;369(10):954-64, 2013.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013.
3. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 355(19):1991-2002, 2006.
4. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 4(3):206-15, 2004.
5. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 27(1):15-20, 2006.
6. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2013.
7. Martinez-Gonzales MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: a prospective cohort study. *Br Med J* 336: 1348-51, 2008.
8. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 34(1):14-9, 2011.
9. Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 26:900-7, 2009.
10. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab* 12:204-209, 2010.
11. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 35: 434-445, 2012.
12. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 369:674-5, 2013.
13. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1777-1783, 2006.
14. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:791-796, 2009.
15. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr* 89:1588S-1596S, 2009.

## Dieta mediterranea: un buon compagno di viaggio per il diabete?



M.I. Maiorino<sup>1</sup>, G. Bellastella<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>  
katherine.esposito@unina2.it

<sup>1</sup> UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università degli Studi di Napoli; <sup>2</sup> UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi - A. Lanzara", Seconda Università degli Studi di Napoli

**Parole chiave:** Diabete mellito, Dieta mediterranea, Rischio cardiovascolare, Controllo glicemico  
**Key words:** Diabetes mellitus, Mediterranean diet, Cardiovascular risk, Glycemic control

Il Giornale di AMD, 2013;16:405-410

### Riassunto

La dieta è una componente fondamentale della prevenzione e della gestione del diabete. Nei più recenti documenti di consenso dell'ADA/EASD, la dieta mediterranea è stata riconosciuta come un pattern alimentare efficace nell'indurre la perdita di peso nel soggetto diabetico oltre che nella prevenzione e nel controllo del diabete. Questo regime dietetico è basato, in larga parte, su prodotti vegetali: frutta, verdura, cereali integrali, legumi, noci e semi; pesce e pollame consumato in quantità medio-basse, un basso consumo di carne rossa e vino ai pasti. Il rapporto tra dieta mediterranea e diabete è stato oggetto di numerosi studi scientifici, che hanno documentato effetti benefici di questo regime alimentare in individui diabetici in termini di prevenzione primaria, controllo glicemico, e prevenzione delle complicanze. In questa prospettiva, la dieta mediterranea potrebbe rappresentare un valido strumento di prevenzione e cura delle alterazioni metaboliche e cardiovascolari associate al diabete e alla correlata iperglicemia.

### Summary

A healthful eating pattern is a key component of prevention and management of diabetes. Mediterranean diet has been recognized by ADA/EASD as an eating pattern effective in inducing weight loss and improving glycemic control in people with diabetes. The traditional mediterranean diet is characterized by a high intake of vegetables, legumes, fruits and nuts and cereals, a high intake of olive oil but a low intake of saturated lipids, a moderately high intake of fish, a low-to moderate intake of dairy products, a low intake of meat and poultry and a regular but moderate intake of alcohol, generally during meals. Several studies support the beneficial effects of mediterranean diet on diabetes in terms of primary prevention, glycemic control and risk of complications. From this point of view, mediterranean diet may represent an effective strategy in the prevention and management of diabetes-associated cardiovascular risk and hyperglycemia.

### Introduzione

La dieta è una componente fondamentale della prevenzione e della gestione del diabete, oltre che dell'edu-

cazione all'autogestione. L'importanza della nutrizione come determinante essenziale di uno stile di vita salutare e del controllo del diabete, è stata a più riprese sottolineata dall'American Diabetes Association (ADA) e dall'European Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>(1)</sup>.

L'aderenza alla dieta è uno degli aspetti più critici della cura del diabete: la consulenza dietologica delle persone con diabete deve tenere conto delle esigenze personali, della disponibilità ai cambiamenti, dei target metabolici, del tipo di diabete, del tipo di trattamento e dello stile di vita.

Benchè l'importanza della perdita e del controllo del peso per il paziente diabetico sia ben documentata, non sono disponibili, attualmente, evidenze in favore della composizione della dieta più efficace nell'indurre il calo ponderale. Da questo punto di vista, una dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi, una dieta a basso tenore di carboidrati, così come una dieta di tipo mediterraneo si sono rivelate tutte egualmente efficaci nel determinare una riduzione del peso a breve termine, fino a 2 anni<sup>(2,3)</sup>. Inoltre, l'ultimo Position Statement dell'ADA<sup>(4)</sup>, afferma che non esiste una chiara definizione del numero totale di calorie da derivare, rispettivamente, da carboidrati, lipidi e proteine (livello di evidenza B); in secondo luogo, si fa riferimento alla necessità di distribuire i macronutrienti in base alla valutazione individuale dell' "eating pattern" corrente, delle preferenze alimentari e dei target metabolici (livello di evidenza E). Nello stesso documento, diversi modelli alimentari, fra i quali quello mediterraneo, vengono indicati come moderatamente efficaci nel management del diabete. Infine, nella seconda edizione degli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito<sup>(5)</sup>, una dieta di tipo mediterraneo viene raccomandata per la prevenzione primaria in individui ad alto rischio di diabete.

Dunque, consuetudine mediterranea ed esperienza regionale, nella varietà di espressione storica e geografica tipica delle aree che si affacciano sul "Mare Nostrum", incontrano le evidenze della scienza, i risultati della ricerca, ed i dati dell'oggettività, rivalutando la tradizione alimentare mediterranea come un regime

alimentare salutare ed efficace nella prevenzione e nella gestione del diabete mellito e di molte delle patologie croniche che affliggono il nostro tempo.

## La dieta mediterranea

Il concetto di dieta mediterranea origina dal "Seven Countries Study" condotto da Keys negli anni '50. Lo studio, che metteva a confronto i regimi alimentari di 12.000 persone di età compresa tra i 40 e i 59 anni, residenti in sette Paesi del mondo (Finlandia, Giappone, Grecia, Italia, Olanda, Stati Uniti e Jugoslavia), rivelò che malgrado l'elevato introito di grassi, che caratterizzava le abitudini alimentari degli abitanti dell'isola di Creta in Grecia, l'incidenza di malattie cardiovascolari, così come di alcuni tipi di neoplasie, era molto più bassa e l'aspettativa di vita era più lunga. La tradizione dietetica cretese, come del resto della Grecia e del sud Italia nei primi anni '60, veniva considerata ampiamente responsabile dello stato di salute della popolazione di queste regioni. Inoltre, i risultati del Seven Country Study misero in evidenza la minor percentuale di morte per tutte le cause nelle due coorti greche e nelle tre italiane messe a confronto con quelle europee e statunitensi. Infine, i risultati del follow up, durato 25 anni, indicarono che l'incidenza delle malattie cardiovascolari era molto più bassa nei paesi del sud Europa piuttosto che in quelli del nord Europa<sup>(6)</sup>.

Il termine "dieta mediterranea" abbraccia la tradizione alimentare di un'ampia regione geografica, includente almeno 20 diversi paesi bagnati dal Mar Mediterraneo. I differenti bagagli culturali, le differenti radici etniche e religiose, diversi status sociali ed eco-

nomici e la diversa produzione agricola, che comporta differenti scelte alimentari in queste aree, precludono una definizione singola di dieta mediterranea. Non esiste, infatti, una singola "dieta mediterranea", ma un comune pattern dietetico "mediterraneo" che presenta queste caratteristiche: abbondanza di cibi coltivati (verdura, frutta, cereali e grano integrale, noci e legumi), olio d'oliva come principale fonte di grassi, pesce e pollame consumati in quantità medio-basse, basso consumo di carne rossa e un moderato consumo di vino, normalmente associato ai pasti. Le abitudini alimentari delle diverse regioni mediterranee, dunque, possiedono numerose caratteristiche in comune: tuttavia, l'introito lipidico può essere alto, come in Grecia (intorno al 40% o più dell'introito calorico totale) o moderato, come in Italia (circa il 30% dell'introito energetico totale). La variante italiana della dieta mediterranea è caratterizzata da un abbondante consumo di pasta, mentre in Spagna l'assunzione di pesce è particolarmente elevata. La ragione di grassi monoinsaturi e saturi è, in ogni caso, molto più elevata che in altre regioni del mondo, incluso il nord Europa e il nord America. L'introito calorico giornaliero tipico del modello alimentare mediterraneo può essere schematicamente così ripartito: 55-60% delle calorie totali derivante da carboidrati (prevalentemente complessi), <30% da lipidi (di cui 7-10% di acidi grassi saturi, 10-13% di acidi grassi monoinsaturi e 10% di acidi grassi polinsaturi, con un'assunzione di colesterolo < 300 mg/ die), 10-20% da proteine.

È divenuta consuetudine raffigurare la dieta mediterranea come una piramide per fornire un senso generale delle proporzioni e della frequenza di assunzione

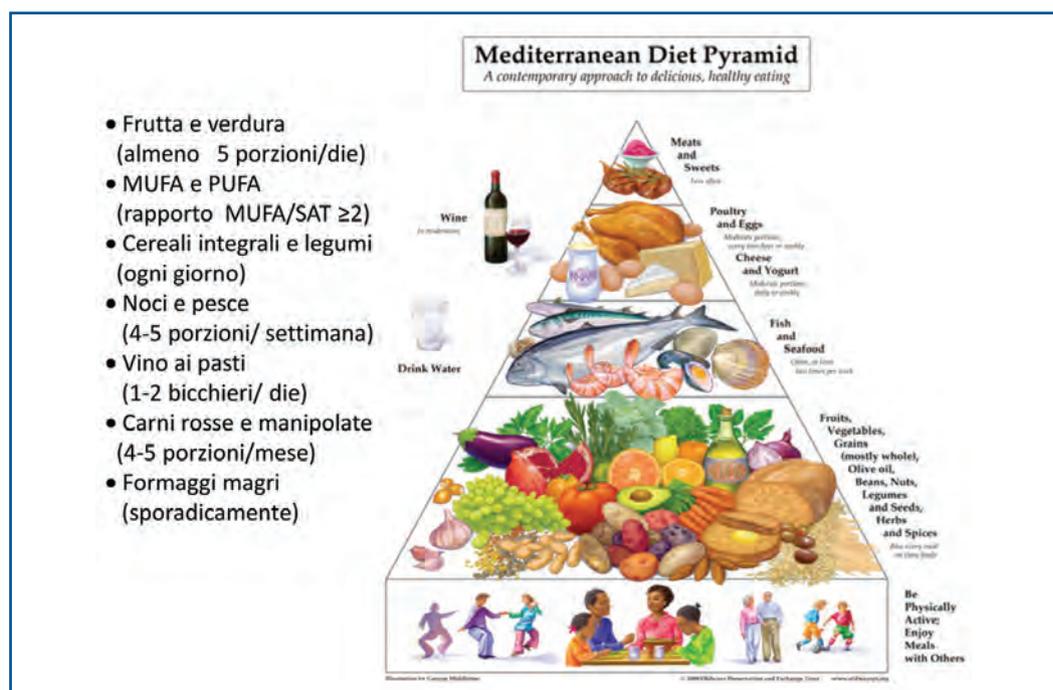


Figura 1. La piramide della dieta mediterranea.

dei vari cibi che contribuiscono alla dieta: alla base della piramide si trovano cereali (pasta, pane, riso e farinacei) e vegetali (verdura e frutta), in quantità proporzionale all'area del settore che occupano. Procedendo verso il vertice della piramide vi sono gli alimenti da consumare in quantità proporzionalmente e progressivamente inferiore (Figura 1).

## Recenti evidenze scientifiche

Mai come in questo primo scorcio del III millennio l'aspettativa di vita dell'uomo ha subito un'impennata così entusiasmante: tuttavia, quando si permette all'organismo di vivere più a lungo, emerge anche tutta l'importanza dei fattori di rischio che hanno più tempo a disposizione per esercitare i loro effetti nocivi sulla salute. Nei paesi occidentali, ma oggi anche a livello planetario, le patologie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte per malattia<sup>(7)</sup>. Fattori legati all'alimentazione, quali il basso consumo di frutta e verdura, cereali integrali, noci e semi o l'elevato intake di sale con la dieta, vengono ritenuti ampiamente partecipi del rischio di morte e del carico globale per malattie non trasmissibili in tutto il mondo<sup>(8)</sup> in relazione ad un effetto diretto o mediato dall'aumento della pressione arteriosa, e dei livelli di glucosio e di lipidi<sup>(9)</sup>.

I risultati del Seven Country Study indussero Ancel Keys a concludere che la dieta che caratterizzava la tradizione alimentare del Mediterraneo poteva qualificarsi come la principale interprete delle proprietà cardioprotettive mostrate dai popoli che si affacciavano sul Mediterraneo, insieme, probabilmente, ad altri fattori inerenti lo stile di vita. Negli anni, dunque, la dieta mediterranea è stata promossa come modello alimentare salutare, circondato da molti miti così come da evidenze scientifiche. Successivamente agli studi di Ancel Keys, la ricerca epidemiologica e biologica condotta negli ultimi decenni ha dimostrato precise correlazioni fra comportamenti alimentari e rischio di patologie cronico-degenerative. Evidenze scientifiche molto significative vengono da studi effettuati nei Paesi del Bacino del Mediterraneo, dove vari aspetti della Dieta Mediterranea sono apparsi assai favorevoli nel prevenire il rischio oncologico in termini generali, così come quelli delle malattie cardiovascolari. Una recente meta-analisi<sup>(10)</sup> ha preso in considerazione 12 studi prospettici nei quali vengono indagati i rapporti tra aderenza alla dieta mediterranea, mortalità, e patologie degenerative utilizzando uno score system predefinito. Nella totalità degli individui studiati (poco più di un milione di soggetti) per un follow up variabile dai 3 ai 18 anni, il miglioramento di 2 punti dello score si associava a riduzione della mortalità per tutte le cause, alla diminuzione della mortalità per malattie cardiovascolari e per cancro, oltre che ad un minor rischio di patologie degenerative cerebrovascolari. Infine, secondo quanto

emerso da una meta-analisi successiva<sup>(11)</sup> comprendente 50 studi per un totale di 534.906 soggetti, l'aderenza ad una alimentazione di tipo mediterraneo sembra influenzare positivamente tutte le componenti della sindrome metabolica (obesità viscerale, livelli di HDL colesterolo, trigliceridi e glucosio, pressione arteriosa), nei quali riconosciamo dei potenti fattori di rischio per diabete e malattie cardiovascolari.

Le proprietà anti-ossidanti ed anti-infiammatorie della dieta mediterranea, insieme agli effetti specifici delle sue componenti (olio di oliva, frutta e verdura, legumi, grani integrali, e pesce azzurro) vengono individuati come i fattori responsabili degli effetti benefici di questo regime alimentare sulla salute in generale, e di quella cardiovascolare in particolare<sup>(12-14)</sup>.

## Dieta mediterranea e diabete

Il rapporto tra dieta mediterranea e diabete è stato oggetto di numerosi studi scientifici, che hanno documentato effetti benefici di questo regime alimentare in individui diabetici in termini di prevenzione primaria, controllo glicemico, e prevenzione delle complicanze.

*Dieta mediterranea e rischio di diabete.* Studi prospettici hanno dimostrato che modelli alimentari di tipo mediterraneo sono associati ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare diabete di tipo 2. In 13.380 giovani universitari sani, seguiti per un follow up medio di 4,4 anni, i partecipanti che avevano mostrato il maggior grado di aderenza alla dieta mediterranea presentavano un rischio di sviluppo del diabete minore dell'83% rispetto a quelli con lo score di aderenza più basso<sup>(15)</sup>. In un'analisi post-hoc del trial italiano GISSI PREVENZIONE, che includeva 8.291 pazienti con recente infarto del miocardio, Mozaffarian et al.<sup>(16)</sup> hanno osservato un ridotto rischio di diabete di nuova insorgenza associato ad un regime alimentare di tipo mediterraneo. In tre grandi studi prospettici<sup>(17-19)</sup>, il consumo di frutta e vegetali era associato ad un rischio moderatamente più basso di diabete (15%, 18% e 22%, rispettivamente). Ovviamente, evidenti differenze erano presenti tra i due modelli alimentari considerati (mediterraneo e quello basato prevalentemente sui cibi vegetali), come, per esempio, il basso consumo di olio d'oliva nei Paesi non mediterranei. Infine, in un trial randomizzato controllato, comprendente 418 volontari non diabetici, l'aderenza ad un regime di tipo mediterraneo, in assenza di perdita di peso, riduceva l'incidenza del diabete del 52% rispetto ad una dieta povera di grassi<sup>(20)</sup>.

*Dieta mediterranea e controllo glicemico.* Diversi studi osservazionali ed alcuni studi di intervento sono in favore di effetti benefici della dieta mediterranea sull'omeostasi glucidica in individui con diabete o sindrome metabolica. In uno studio cross-sectional comprendente 901 pazienti con diabete tipo 2, il maggior grado di aderenza alla dieta Mediterranea era associato a livelli più bassi di HbA1c e ad un miglior controllo della glicemia post-

prandiale<sup>(21)</sup>. Un recente studio randomizzato controllato<sup>(22)</sup>, ha dimostrato che, in soggetti con nuova diagnosi di diabete tipo 2, l'adesione ad un regime dietetico di tipo mediterraneo a basso tenore di carboidrati era in grado di ritardare il ricorso ad una terapia farmacologica ipoglicemizzante, oltre che di migliorare il controllo glicemico ed i fattori di rischio coronarici, rispetto ad una dieta a basso contenuto di lipidi. Nel complesso, diversi altri studi randomizzati controllati<sup>(3,23-25)</sup> hanno dimostrato che pazienti con diabete tipo 2 assegnati al gruppo di intervento con dieta Mediterranea mostravano un miglior controllo glicemico (glicemia a digiuno e HbA1c) ed una riduzione dell'insulino-resistenza (misurata come indice HOMA), rispetto ai pazienti diabetici con diete di controllo. Tuttavia, l'evidenza scientifica corrente è ancora insufficiente per dimostrare la piena efficacia della dieta mediterranea in soggetti con diabete, essendo ancora molto pochi, e di breve durata, i trials randomizzati specificamente disegnati per la valutazione degli outcomes glico-metabolici in questa specifica classe di pazienti<sup>(26)</sup>.

*Dieta mediterranea e complicanze del diabete.* I risultati dello studio PREDIMED<sup>(27)</sup> hanno evidenziato come, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, una dieta di tipo mediterraneo integrata con olio extravergine di oliva o con noci, nocciole e mandorle, riduceva del 30% il rischio di infarto miocardico, stroke o morte cardiovascolare dopo un follow-up medio di 4,8 anni. I ricercatori non hanno, inoltre, riscontrato una sostanziale differenza nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei 2425 soggetti diabetici assegnati ai due bracci di trattamento con dieta mediterranea, rispetto

ai non diabetici. Risultati emersi da altri trials randomizzati<sup>(22,23,28)</sup> che hanno evidenziato come un pattern alimentare di tipo mediterraneo, soprattutto se a basso contenuto di carboidrati (< 50% dell' introito calorico giornaliero) sia efficace nel migliorare i fattori di rischio cardiovascolari (HDL colesterolo, trigliceridi, pressione arteriosa, spessore medio-intimale carotideo), oltre che nella riduzione del numero di eventi cardiovascolari e di stroke, in individui affetti da diabete tipo 2.

Nel complesso, è possibile individuare fra le componenti della Dieta mediterranea numerosi fattori protettivi nei confronti del diabete mellito: gli omega 3, i cereali integrali, le noci, e l'utilizzo di piccole quantità di alcool. Si ritiene che tali nutrienti possano esercitare effetti benefici sui principali mediatori dello stato di infiammazione vascolare sistemica che si associa alle malattie cardiovascolari, al diabete di tipo 2 ed ai dismetabolismi in generale (citochine infiammatorie, PCR, molecole che mediano l'adesione leucocitaria, i cui livelli sembrano essere depressi dall'azione degli antiossidanti, degli omega 3 e delle fibre contenute nella dieta)<sup>(29)</sup>.

## Dalla piramide al piatto

La ricerca di migliori linee di intervento per arginare l'incidenza di malattie croniche nella popolazione generale rappresenta un obiettivo prioritario in termini di salute pubblica. La Piramide Alimentare, introdotta per la prima volta nel 1916, è stata per decenni uno strumento prezioso per le politiche nutrizionali del Dipartimento dell'Agricoltura degli USA (USDA), spesso



Figura 2. - Il piatto sano.

promotore di anche progetti di educazione alimentare. Una delle ultime innovazioni in campo nutrizionale proviene dalla Harvard School of Public Health, che, in sostituzione della tradizionale piramide alimentare come concetto grafico di alimentazione salutare, ha elaborato un piatto circolare, il cosiddetto "piatto sano" suddiviso in spicchi di dimensioni diverse a seconda del tipo di alimento che si prende in considerazione (Figura 2). Tutto questo per cercare di rendere ancora più semplice e fruibile il concetto di "sana ed equilibrata alimentazione", fornendo informazioni sulla taglia delle porzioni e definendo un pasto bilanciato quello composto per metà da frutta e vegetali. Verdure ed ortaggi, insieme alla frutta occupano lo spazio di maggiori dimensioni maggiori del Piatto Sano; meglio se variegate e se assunte seguendo la stagionalità delle stesse. Il terzo spicchio del Piatto Sano è rappresentato dai cereali: vengono consigliati quelli di tipo integrale in virtù del soddisfacente apporto di fibre e del loro basso indice glicemico rispetto ai cereali raffinati. L'ultimo spicchio è occupato dalle proteine definite "salutari": ampio spazio a pesce, carni bianche e legumi, mentre sono da limitare, invece, le carni processate e gli insaccati. Come condimenti da preferire vengono segnalati gli oli vegetali, sostituibile con l'olio extra-vergine di oliva nelle popolazioni mediterranee, mentre andrebbero evitate le bibite gassate ed eccessivamente zuccherate.

## Conclusioni

L'assunzione di uno stile di vita salutare dovrebbe rappresentare la prima linea di intervento contro il diabete e le malattie cardiovascolari in generale. La dieta ideale dovrebbe includere le molteplici componenti ritenute responsabili degli effetti benefici sul rischio cardiometabolico, quali acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi, carboidrati complessi e proteine di derivazione vegetale. La dieta mediterranea, soprattutto quando a basso tenore di carboidrati, sembra rispecchiare ampiamente questo modello alimentare, grazie al basso contenuto in zuccheri raffinati, l'elevata quantità di fibre, e quello moderato in grassi (prevalentemente monoinsaturi), e proteine vegetali. In questa prospettiva, la dieta mediterranea potrebbe rappresentare un valido strumento di prevenzione e cura delle alterazioni metaboliche e cardiovascolari associate al diabete e alla correlata iperglicemia.

## BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 3:147-57, 2010.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 17:229-41, 2008.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2013.
- AMD-SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 84:238-44, 2000.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 1:e6-e245, 2013.
- Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for non communicable diseases. *N Engl J Med* 369:954-64, 2013.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2224-60, 2012.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 11;337:a1344, 2008.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 15:1299-313, 2011.
- Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol* 19:63-8, 2008.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 82:694-9, 2005.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 51:1268-74, 2007.
- Martinez-Gonzales MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: a prospective cohort study. *Br Med J* 336: 1348-51, 2008.
- Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 370: 667-75, 2007.
- Bazzano LA, Li TY, Josphipura KJ, Hu FB. Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care* 31:1311-17, 2008.
- Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, Liu K, Jacobs DR. Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 31:1777-82, 2008.
- Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 168: 1493-99, 2008.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al; PREDIMED Stu-

- dy Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 34(1):14-9, 2011.
21. Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 26:900-7, 2009.
  22. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 151:306-314, 2009.
  23. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab* 12:204-209, 2010.
  24. Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M Jr., Radcliffe JL, Wander RC, et al. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 26: 2288-93, 2003.
  25. Estruch R, Martinez-Gonzales MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann. Intern. Med* 145:1-11, 2006.
  26. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 89:97-102, 2010.
  27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368:1279-90, 2013.
  28. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 369:674-5, 2013.
  29. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 15:677-85, 2006.



## Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 1\*: la scimmia cacciatrice



M. Sudano<sup>1</sup>, F. Gregorio<sup>2</sup>  
msudano\_99@yahoo.it

<sup>1</sup> Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche – ASUR Marche AV1 Urbino; <sup>2</sup> UOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia Ospedale ASUR Marche, AV2, ZT6 “E. Profili” Fabriano (AN)

**Parole chiave:** Medicina evolutivista, Cacciatori-raccoglitori, Paleo-dieta, Genotipo parsimonioso, Insulino-resistenza

**Key words:** Evolutionary medicine, Hunter-gatherers, Paleo-diet, Thrifty genotype, Insulin-resistance

Il Giornale di AMD, 2013;16:411-419

### Riassunto

L'evento chiave nell'evoluzione dell'uomo, dopo il raggiungimento della stazione eretta, è stato il notevole incremento del quoziente di encefalizzazione. Questo processo è stato innescato da un radicale cambiamento nelle abitudini alimentari a partire da 2,5 milioni di anni fa, caratterizzato da un maggiore introito di alimenti ad elevata densità energetica e migliore qualità, in buona parte di origine animale. La semplice predazione opportunistica (scavenging) degli albori si trasformò progressivamente nell'esercizio della caccia di gruppo con armi. Questo pattern dietetico-comportamentale ha esercitato una potente pressione evolutiva sul genoma umano per centinaia di migliaia di anni, plasmando vie metaboliche tuttora presenti. Secondo un modello della “medicina darwiniana” l'attuale esplosione di obesità e diabete può essere il risultato della “discordanza evolutiva” fra il genotipo ancestrale dei cacciatori-raccoglitori (hunters-gatherers, HG) del Paleolitico e l'ambiente moderno caratterizzato da eccesso calorico, squilibri nutrizionali e sedentarietà.

### Summary

After full bipedalism, the pivotal point in human evolution was progressive increase of the encephalization quotient. This process was fuelled by a dramatic shift of nutritional habits started 2.5 million years ago, characterized by a greater intake of better quality, energy-dense, animal-derived foods. Over millennia mere primordial scavenging was being turned into tool-assisted group hunting. This nutritional and behavioral pattern exerted a strong evolutionary pressure on human genome over hundreds of thousands of years, shaping metabolic routes which are still present. According to “Darwinian medicine” perspective, possibly the present wide spreading of obesity and diabetes is the result of an “evolutionary mismatch” between the ancestral genotype of Paleolithic hunters-gatherers and modern environment characterized by caloric excess, nutritional unbalance and sedentariness.

### Introduzione

“Nothing in biology makes sense, except in the light of evolution” (T. Dobzhansky)<sup>(1)</sup>.

La necessità di incorporare in medicina i principi base della biologia evolutivista fu ben chiara già poco dopo la pubblicazione nel 1859 di “Sulle Origini delle Specie” di Charles Darwin. La prima metà del XX secolo vide così fiorire molte teorie che interpretavano la predisposizione alle malattie come espressione di “tipi” patologici determinati da deviazioni o vicoli ciechi evolutivi. La prospettiva darwiniana fu in seguito eclissata dagli orrori dei programmi eugenetici che di essa erano il frutto aberrante, e dai primi successi dell'approccio riduzionista biomolecolare<sup>(2)</sup>. In anni più recenti una maggiore attenzione alla medicina “di sistema” ha contribuito al ritorno alla ribalta di questa prospettiva. L'approccio esclusivamente biochimico ha mostrato la sua insufficienza di fronte al dilagare delle malattie croniche “della civiltà” come l'aterosclerosi, il diabete mellito, l'obesità o l'ipertensione, mentre un nuovo filone di ricerca interdisciplinare che mette insieme campi apparentemente lontani come paleoantropologia, genetica e bioenergetica, dà sostanza a nuove teorie di sistema, al punto che da più parti si richiede l'inserimento dei principi della medicina evolutivista nel cursus di studi della laurea in medicina<sup>(3)</sup>.

In sintesi, la medicina evolutivista è una branca della biologia che investiga le cause primordiali di malattia piuttosto che quelle prossime, e si basa su tre punti chiave:

- La selezione naturale agisce sul successo riproduttivo dell'organismo (*evolutionary fitness*) e non sulla sua salute o longevità;

\*La seconda parte sarà pubblicata nel fascicolo 1/2014.

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

- La storia evolutiva in sé non causa malattie, ma ha un impatto sul rischio di contrarre malattie in un particolare ambiente;
- L'uomo vive ora in un ambiente diverso da quello nel quale la nostra specie si è evoluta.

Da queste basi deriva il concetto di "discordanza evolutiva" (*evolutionary mismatch*), cioè uno squilibrio legato a un tratto che, dopo essersi evoluto e trasmesso per generazioni in un particolare ambiente, diviene disfunzionale se posto in un altro ambiente<sup>(4)</sup>.

Nel 1962 Neel formulò la teoria del "Gene Parsimonioso", primo modello evuzionista nel campo delle malattie metaboliche, che spiegava l'elevata incidenza di obesità e diabete tipo 2 con la persistenza di un genoma ancestrale risparmiatore evolutosi sotto la pressione selettiva degli innumerevoli cicli di abbondanza/carestia che hanno caratterizzato gran parte della storia umana<sup>(5,6)</sup>. Questa affascinante teoria ha riscosso un grande successo e, sebbene ormai superata come vedremo, ha avuto il merito di spostare la discussione sulla patogenesi del diabete T2 in una prospettiva più ampia e di gettare le basi per modelli più dettagliati. Più recentemente l'attenzione degli studiosi si è spostata sull'effetto che l'ambiente e la dieta dei cacciatori/raccoglitori (*Hunters-gatherers, HG*) hanno avuto nel delineare la nostra biologia. Le teorie nate in questo filone di ricerca partono dal presupposto che l'assetto genetico e il core bioenergetico umani hanno raggiunto il loro assetto pressoché definitivo nelle ultime fasi del Paleolitico Superiore (15.000 anni fa circa), dopo essere stati plasmati per più di un milione di anni dalla pressione evolutiva dello stile di vita HG. L'obesità centrale con tutti i suoi risvolti metabolici negativi può essere il risultato della discordanza evolutiva fra un epigenotipo ancestrale tuttora presente e l'ambiente moderno caratterizzato da sedentarietà, iperalimentazione e squilibri nutrizionali<sup>(7)</sup>.

Nella prima parte di questa review passeremo in rassegna il ruolo giocato dalla nutrizione in alcune fasi cruciali dell'evoluzione umana, ed analizzeremo i dati disponibili sui possibili substrati metabolici alla base di questo maladattamento evolutivo.

## Le origini

L'evoluzione umana non è stata un processo lineare caratterizzato, come a volte si crede, dal regolare avvicinarsi di specie. Il filone evolutivo che ha portato all'*homo sapiens* è stato punteggiato nel corso di milioni di anni dalla comparsa e scomparsa di diversi *taxa*, (raggruppati ora sotto il nome "ominini"), che spesso sono esistiti contemporaneamente, a volte condividendo le stesse aree geografiche<sup>(8)</sup>. Pertanto non può esistere una risposta semplice e univoca alla domanda "come si alimentavano gli ominini?", sia per la frammentarietà dei dati disponibili sia per le peculiarità di questo percorso<sup>(9)</sup>.

I fossili possono comunque fornire molti dati utili sulle abitudini alimentari ancestrali grazie a metodi come lo studio del complesso masticatorio<sup>(10)</sup>, l'osservazione microscopica delle microincisioni sullo smalto dentario<sup>(11)</sup>, e la determinazione, sempre nello smalto, del rapporto isotopico <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C<sup>(12)</sup>. Quest'ultima metodica permette di stabilire se l'apporto alimentare preferenziale nel lungo periodo provenga da una catena alimentare che comprenda vegetali della serie fotosintetica C4 (piante grasse, radici, vegetazione da climi asciutti) o C3 (erbe e vegetali da climi più umidi). Il dato è integrato da studi di paleobotanica che confermano l'effettiva disponibilità di queste fonti alimentari nella nicchia ecologica occupata dalla specie.

La divergenza con l'ultimo antenato comune con gli scimpanzé risale a circa 6-7 milioni di anni fa (MA), e poco ancora si sa sui progenitori più antichi che vivevano per lo più in ambienti boscosi. Qualche dato in più è disponibile sull'*Ardipithecus ramidus*, vissuto fra i 6 e i 4 MA. È probabile che l'*A. ramidus* fosse un onnivoro con un elevato introito di carboidrati in una dieta costituita al 90% di foglie, frutti oleosi e tuberi<sup>(13)</sup>. Allo stato attuale non è possibile sapere in che misura l'*A. ramidus* integrasse questi alimenti con fonti animali come piccoli mammiferi, uccelli ecc. Secondo una documentata linea d'indagine la risposta va cercata nelle analogie con gli scimpanzé. Questo primate condivide con l'uomo il 98,77% del genoma<sup>(14)</sup> e, pur tenendo conto delle diversità legate alla variabilità dell'espressione genica, secondo molti AA. può essere considerato una vera e propria macchina del tempo sul nostro passato più remoto. Buona parte degli attuali primati (inclusi bonobo, orang-utan e gorilla) si ciba episodicamente di carne soprattutto se le fonti nutrizionali abituali scarseggiano, (*fallback foods*)<sup>(15,16)</sup>. Lo scimpanzé è tuttavia l'unico a cacciare con regolarità (persino con l'uso di strumenti!) anche se le fonti alimentari vegetali abbondano, con un'efficienza tale da costituire un fattore limitante la crescita numerica di specie che condividono lo stesso areale<sup>(17)</sup>. Se il "modello scimpanzé" è corretto, è pertanto probabile, come vedremo anche in seguito, che la carne e i cibi animali in generale siano entrati nella dieta dei nostri predecessori già in tempi remotissimi, ben prima della comparsa del genere *Homo*.

## L'avanzata delle savane e la comparsa di homo

Nell'ultima fase del Pliocene (3,5 MA circa) l'inizio di un ciclo di grandi glaciazioni determinò un progressivo inaridimento delle fasce subtropicali, con conseguente ritiro delle grandi foreste ed estensione delle savane. Gli ominini esistenti (appartenenti al genere *Australopithecinae*) erano ben adattati a spazi aperti, e malgrado condizioni ambientali più difficili dimostrarono una discreta versatilità alimentare, potendo sfrut-

tare, secondo le aree occupate, sia le fonti alimentari C4 (savane) che C3 (foresta)<sup>(12)</sup>. Inoltre, a dispetto di un presunto e molto pubblicizzato “vegetarianismo di base” delle nostre lontane origini, è molto probabile che l’opportunità alimentare di queste specie fosse più spiccato. Uno straordinario ritrovamento effettuato in Etiopia<sup>(18)</sup> ha documentato ripetute pratiche di macellazione risalenti a più di 3,39 MA, retrodatando così di almeno 800.000 anni le più antiche procedure finora note, attribuite esclusivamente alla comparsa del genere *Homo*<sup>(19)</sup>. Non sappiamo se il consumo di carni animali fosse abituale, stagionale o episodico, ma certamente la versatilità alimentare e la stazione eretta (conseguita già milioni di anni prima in ambienti boscosi) costituirono la premessa indispensabile per gli sviluppi anatomo-funzionali successivi.

Circa 2,5 MA si differenzia un ominino radicalmente diverso: l’*Homo habilis*, così denominato perché è la prima specie ritenuta capace di fabbricare rozzi strumenti in pietra. Questa capacità si associa a un aumentato volume cerebrale e a una riduzione progressiva sia della superficie dentale triturante sia della potenza dei muscoli masticatori, a dimostrazione di un cambiamento radicale delle abitudini alimentari. Un cambiamento ancora più profondo avviene con l’affermazione, di poco successiva, di *Homo erectus* (*H. ergaster* secondo altre classificazioni). A questa specie sono attribuiti un linguaggio rudimentale, le prime migrazioni, la scoperta del fuoco, nonché la fabbricazione di utensili di pietra più complessi come l’ascia a mano bifacciale, la cui realizzazione simmetrica richiede un’immagine mentale a

priori più complessa. Dall’*erectus* in poi il cervello umano è diventato letteralmente “fuori scala”: il quoziente di encefalizzazione, ovvero il rapporto fra la massa cerebrale effettiva e la massa attesa per un animale di taglia determinata, raggiunge nell’uomo un valore di 7,4-7,8, il più elevato di tutto il mondo animale (nello scimpanzé: 2,2-2,5)<sup>(20)</sup>. *H. erectus* si è rivelata una specie dall’eccezionale successo evolutivo: si ritiene che questo ominino abbia calcato la terra per almeno 1,5 milioni di anni, e che l’*Homo floresiensis*, estintosi appena 15.000 anni fa, sia stata l’ultima specie umana direttamente collegata all’*erectus*<sup>(21)</sup>.

## I costi dell’encefalizzazione

Come si può osservare dalla figura 1, dopo una “stasi” di due milioni di anni, con l’avvento di *H. erectus* il cervello ha aumentato il suo volume di 1/3 in meno di 500.000 anni, situazione che ha richiesto circostanze estremamente favorevoli per soddisfare il drastico aumento del fabbisogno nutrizionale<sup>(22)</sup>. Il cervello umano è, infatti, molto dispendioso sia dal punto di vista energetico che strutturale, e il suo ruolo primario nella sopravvivenza è in primis testimoniato dal fatto che è l’unico organo corporeo il cui peso non cala in condizioni di digiuno prolungato e malnutrizione<sup>(23)</sup>. Nell’adulto moderno il cervello detiene il 20-25% del metabolismo a riposo (MBR), malgrado rappresenti solo il 2% del BMI<sup>(24)</sup>. Il costo metabolico del cervello è una funzione lineare del n° di neuroni, ed è stimato intorno a 6 kCal per miliardo di cellule<sup>(25)</sup>. In

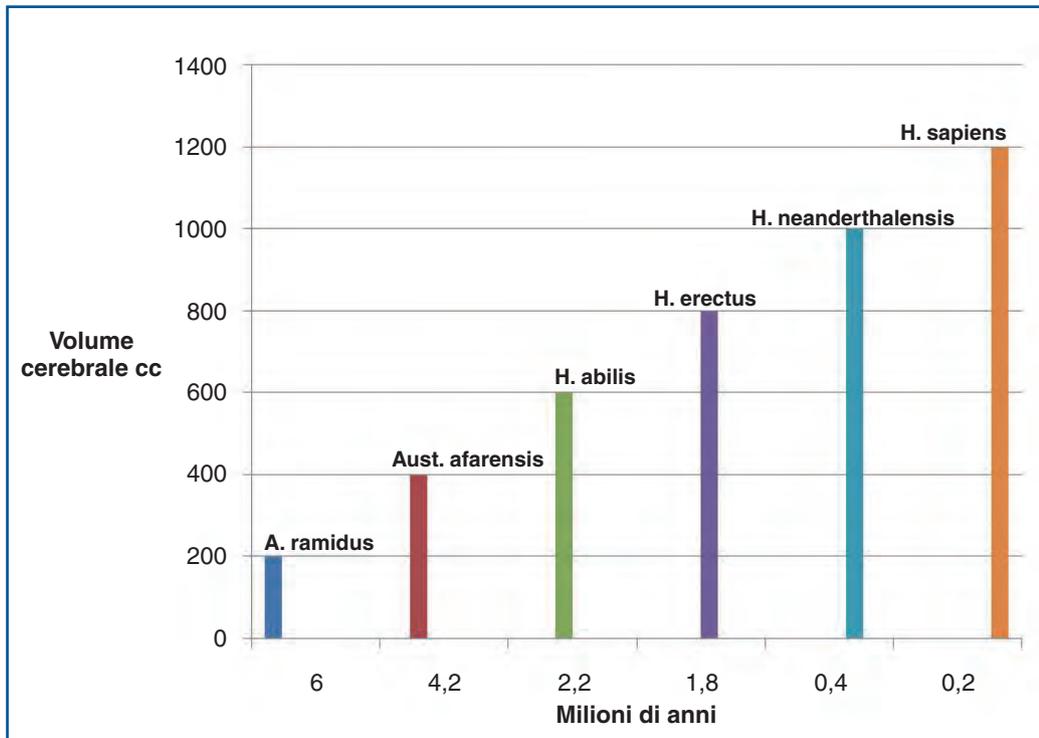


Figura 1. Evoluzione volume cerebrale.

teoria l'aumentato costo metabolico di un cervello più grande può essere sostenuto dal semplice incremento del MBR, ma non esiste alcuna differenza apprezzabile del rapporto MBR/BMI fra l'uomo e i suoi "parenti" geneticamente prossimi. Secondo un modello elaborato da Fonseca-Azevedo, l'adozione da parte dei nostri antenati di una dieta simile a quella delle grandi scimmie attuali avrebbe obbligato *H. erectus* (neuroni stimati 62 miliardi) a nutrirsi per più di 8h/die, e *H. sapiens* (neuroni stimati 76-86 miliardi) per quasi 10 ore al giorno<sup>(26)</sup>. Si ritiene che tempi dedicati esclusivamente all'alimentazione >8 ore non siano sostenibili a lungo nei primati, tenuto conto delle altre necessarie attività (riposo, accoppiamento, socializzazione, spostamenti, contrasto di predatori ecc.). L'adozione di una dieta energeticamente più densa fu pertanto un fattore chiave nell'innescare la "corsa" verso una maggiore encefalizzazione.

### Le scimmie cacciatrici

Anche la qualità della dieta svolse il suo ruolo: gli Australopithecini possedevano già una discreta versatilità, ma il genere *Homo* compie una vera e propria discontinuità nelle abitudini alimentari, introducendo regolarmente nutrienti di maggiore qualità, indispensabili per il corretto funzionamento di un cervello più grande. Un sito keniota risalente a 1,95 MA ha dimostrato in maniera incontrovertibile come una specie *Homo* ancora agli albori consumasse abitualmente una dieta comprendente svariati animali terrestri ed acquatici<sup>(27)</sup>. In questo modo ferro-eme, iodio, Zn, Se, acidi grassi n-3, iodio, aminoacidi ramificati e tutti quei nutrienti considerati collettivamente "brain-selective nutrients" entrarono in pianta stabile nell'alimentazione delle specie umane<sup>(28,29)</sup>. La strategia di sussistenza basata sui cibi animali divenne sempre più importante: dalla semplice predazione furtiva di carcasse (scavenging) gli ominini passarono al confronto con altri predatori opportunisti (scavenging competitivo), per trasformarsi quindi in un cacciatore efficiente dotato di armi da lancio e predatore al top della catena alimentare intorno ai 500.000 anni fa<sup>(30)</sup>. Nel libro del 1999 che ha ispirato il titolo della presente review, il grande antropologo Craig Stanford rilevava come la caccia primordiale svolta dagli scimpanzé fosse il nucleo attorno al quale si è costituito il complesso delle relazioni sociali alla base del comportamento umano<sup>(31)</sup>. Recentemente il sito di Qesem in Israele ha rilevato complesse pratiche risalenti a 400.000 anni fa che documentano un uomo con abitudini sociali complesse come la macellazione selettiva, la cottura e la condivisione della carne cacciata, l'uso del fuoco come fulcro (suggestivamente "magnet" nell'originale) della vita sociale. Anche se il ruolo globale della "svolta carnivora" è tuttora discusso, questa fase evolutiva costituisce comunque

un adattamento di primaria importanza, al punto da aver lasciato specifiche segnature nel genoma; il polimorfismo della apoproteina E è considerato da alcuni AA. come la prova di "meat-adaptive genes" in quanto l'allele apoE3, esclusivo del genere *Homo* e coinvolto in un più efficiente metabolismo di cibi ad elevato contenuto in grassi, si è diffuso in Africa fra i 200 e i 500.000 anni fa nella fase di grande sviluppo della caccia<sup>(32)</sup>.

### Nuove transazioni energetiche

Lo shift dietetico sopra descritto innescò un profondo cambiamento nell'allocazione delle risorse energetiche fra i vari apparati. L'uomo ha un elevato quoziente di encefalizzazione e un MBR paragonabile agli altri primati, ma possiede un intestino più corto e metabolicamente meno attivo rispetto a quello di scimmie geneticamente vicine che devono processare quantità molto elevate di alimenti grezzi. Su queste basi nel 1995 Aiello formulò la teoria dell'"expensive tissue"<sup>(33)</sup>: la disponibilità di alimenti di maggiore qualità ridusse la pressione evolutiva a favore di un intestino lungo e metabolicamente oneroso, liberando risorse energetiche a favore di un cervello non più sottoposto a rigide limitazioni metaboliche. Dati più recenti, pur confermando la bontà dell'intuizione di base, hanno permesso di elaborare un modello più complesso, secondo il quale il dirottamento di maggiori risorse a favore del cervello è stato favorito da una profonda ristrutturazione delle transazioni energetiche fra i vari apparati, determinata non solo da cambiamenti anatomico-funzionali (intestino, muscoli), ma anche da nuovi moduli comportamentali (nutrizione cooperativa) e da una maggiore efficienza nella locomozione (*energy trade-offs hypothesis*)<sup>(34,35)</sup>. Le basi molecolari di questo network adattativo sono ancora poco conosciute, e i geni candidati coinvolti sono probabilmente molti. Un ruolo di rilievo potrebbe essere svolto da geni appartenenti alla superfamiglia dei Solute Carrier Genes (SLC), codificanti proteine coinvolte nel trasporto trans-membrana di numerosi substrati fra cui il glucosio (SCL2A). Gli SCL2A presentano varianti tessuto-specifiche, (A1: cervello, A4: muscolo e tessuto adiposo), le cui mutazioni provocano microcefalia e una perturbazione sistemica del metabolismo del glucosio. SLCA1 e -A4 mostrano segnature compatibili con una pressione selettiva positiva, nonché una espressione genica divergente fra i vari primati compatibile con il modello della *energy trade-offs hypothesis*<sup>(36)</sup>.

### Ricostruire la paleo-dieta?

Risalire alla cosiddetta "paleo-dieta" può avere delle ricadute di sanità pubblica se viene individuata la dieta ottimale "per la quale siamo geneticamente programmati". Si tratta in realtà di un compito diffici-

le, perché i dati archeologici e paleoantropologici non sono sufficienti per ricostruire nel dettaglio abitudini nutrizionali di individui vissuti centinaia di migliaia di anni fa. È possibile avere un quadro più chiaro se prendiamo come paradigma gli HG vissuti nell'ultima fase del Paleolitico Superiore, (15-20.000 anni fa circa), il cui pattern comportamentale può essere ricostruito (con i dovuti distinguo) a partire dalle ultime tribù HG esistenti.

Malgrado le semplificazioni oggi in voga, una paleo dieta "universale" non è mai esistita. L'opportunità alimentare insito nella specie umana ha massimizzato lo sfruttamento delle risorse nelle più diverse nicchie ecologiche, con differenze a volte ragguardevoli nella ripartizione dei nutrienti. È tuttavia possibile individuare un trend generale che si è rivelato alquanto differente non solo dalle abitudini alimentari dei paesi occidentali, ma anche da molte raccomandazioni delle autorità sanitarie. Va tenuto presente che più del 50% della strategia di sussistenza di buona parte degli HG si basa sulla selvaggina o lo sfruttamento di risorse acquatiche, e questa percentuale è stabile lungo tutto l'anno, anche se sono disponibili risorse vegetali. La tabella 1 sintetizza la suddivisione in macro-nutrienti secondo le ricerche di vari Autori. Si può notare come il contenuto di carboidrati sia molto inferiore a quello medio dei paesi sviluppati (basti ricordare che la percentuale media nella dieta USA si aggira intorno al 50-52%), ma vi sono differenze anche nel confronto con molte linee guida. Esempio è il dato riguardante l'apporto proteico, stimato fra i 172 e i 236 g/die, contro i 50-63 g/die proposti dai LARN 2012 (fascia di età 30-75 a., maschio di 70 kg). Anche la composizione qualitativa è molto differente rispetto alle abitudini "moderne": il contributo dei grassi saturi (SFA) è intorno al 5-7% versus una media moderna dell'11-12%. Il ridotto introito di SFA è dovuto al trend stagionale dei depositi adiposi ricchi di SFA della selvaggina, che raggiunge il picco solo per pochi mesi l'anno. Il rapporto acidi grassi omega-6/omega 3 si aggira tra 1 e, di rado, 4, contro un valore intorno a 10 dei paesi occidentali. Gli acidi grassi *Trans* sono in pratica assenti, poiché sono in gran parte il risultato della processazione alimentare odierna. Inoltre, il consumo di frutti, semi e radici selvatiche garantisce un introito di vitamine, antiossidanti e sali minerali molto più elevato. Va in ultimo rilevato che il contenuto di sodio nelle

diete HG è quattro volte inferiore al consumo abituale occidentale<sup>(37-39)</sup>.

I dati sopra esposti hanno suggerito che la "Paleo-Dieta" possa essere utile nella prevenzione ed il trattamento del diabete T2 e delle patologie cardiovascolari. Tuttavia, l'utilizzazione di carne d'allevamento (con un contenuto in grassi saturi superiore), e di frutta e verdura da agricoltura intensiva (contenenti antiossidanti e fibre in minore quantità) rende difficile l'elaborazione di una dieta HG nel contesto moderno. Sono pochi gli studi che hanno testato questo approccio dietetico sui fattori di rischio CV, ma i risultati sono interessanti. Complessivamente, schemi dietetici "paleo-like", se comparati alle prescrizioni usuali, migliorano il profilo lipidico riducendo nel contempo insulino-resistenza e PA<sup>(40-42)</sup>.

## La parsimonia della caccia

La diversità radicale della dieta HG rispetto alla consuetudini moderne non giustifica da sola l'esistenza di una discordanza evolutiva. Per chiudere il cerchio è necessario comprendere in che modo lo stile di vita ancestrale ha plasmato la genetica alla base dei crocevia metabolici che regolano i flussi di energia in entrata e in uscita. Come accennato nell'introduzione, il modello del "thrifty gene" postula che i frequenti periodi di penuria alimentare sofferti dall'umanità abbiano selezionato un genotipo ottimizzato per ripristinare nella fase di abbondanza le scorte di energia depauperate. Nelle società moderne le fasi di "carestia" sono scomparse, ma il genotipo "risparmiatore" tuttora presente determina la comparsa di obesità e diabete tipo 2 se immerso in un ambiente dominato da iperalimentazione e sedentarietà. Nel tempo questa teoria ha mostrato diversi punti deboli che possono così essere sintetizzati:

La ricerca di clusters genetici "thrifty" che spieghino anche l'insorgenza di diabete T2 è stata finora elusiva;

La teoria può spiegare la facilità con cui l'uomo può guadagnare un peso eccessivo, ma non le numerose anomalie metaboliche associate all'obesità viscerale e all'aumentato rischio CV;

La teoria semplicemente presume che i cicli abbondanza/carestia siano stati determinanti nella selezione del genotipo risparmiatore. In realtà non abbiamo alcuna prova paleoantropologica o etnografica che le popolazioni HG abbiano sofferto di frequenti penurie alimentari, e nel Paleolitico Superiore l'aspettativa di vita alla nascita era superiore a quella presente nell'Impero Romano. Contrariamente a una credenza diffusa, le carestie di massa sono emerse solo con l'avvento dell'agricoltura (VIII millennio a.C. circa), ma non hanno avuto frequenza, intensità o durata sufficienti per esercitare una sufficiente pressione selettiva a favore di un genotipo "thrifty"<sup>(43,44)</sup>.

Pertanto la questione va affrontata da un altro punto di vista, che può aiutarci a rispondere anche a una

**Tabella 1.** Contenuto in macronutrienti e colesterolo delle diete di HG moderni secondo diversi Autori (ref. 39).

	Eaton	Cordain	Kuipers
Proteine (%)	37	30	25-29
Carboidrati (%)	41	34	39-40
Lipidi (%)	22	36	30-39
Colesterolo (mg)	420	830	408-914

domanda solo apparentemente paradossale: perché l'attività fisica fa così bene?

L'attività fisica di endurance era parte integrante della strategia di sopravvivenza degli HG: le battute di caccia si protraevano per ore, con percorrenze medie di 10-12 km a ritmo moderato in terreni spesso difficili, alternati a picchi di attività strenua (inseguimento) di 1-2 km, a volte protrattesi per più di un'ora<sup>(45)</sup>. Il successo di tali pratiche richiede una elevata spesa energetica e una eccellente fitness cardiorespiratoria: in HG recenti è stata calcolata una spesa energetica per attività fisica fra i 3349 e i 5024 kJ (5 volte superiore a quella dei sedentari moderni), e una VO<sub>2</sub>max media di 52 ml/kg/min, classificabile nell'ambito di una fitness di livello superiore. Queste performances metaboliche sono state sostenute anche da un eccezionale adattamento biomeccanico che ha reso l'uomo, come vedremo nella seconda parte di questa review, il più straordinario corridore di resistenza mai visto in natura.

Malgrado ciò, la caccia non è un'attività coronata sempre dal successo. Basti pensare che in tribù HG, dotate fra l'altro di armi da lancio assai efficaci, il tasso di successo della singola battuta di caccia è intorno al 25%. Risulta pertanto difficile giustificare l'esistenza di un genotipo risparmiatore che non coinvolga i meccanismi adattativi che permettono l'attività fisica obbligatoria per procurarsi il cibo.

Il corpo umano ha riserve di glicogeno di sole 900 kcal circa, insufficienti per sostenere esercizi della intensità e durata sopra descritti. Nel caso di sforzi protratti oltre 1,5h il muscolo allenato può utilizzare combustibili alternativi come acidi grassi (FFA), corpi chetonici o lattato, risparmiando nel contempo glucosio. Una delle vie biochimiche alla base di questo meccanismo basilare è il ciclo FFA/glucosio (*ciclo di Randle*), grazie al quale l'utilizzo preferenziale di un nutriente inibisce l'uso dell'altro in maniera diretta e senza mediazioni ormonali. Il segnale proveniente dal depauperamento delle scorte di glicogeno (digiuno ma anche l'esercizio protratto) attiva la lipolisi che fornisce così al muscolo FFA che diventano il carburante principale per la respirazione, inibendo contemporaneamente l'utilizzazione del glucosio mediante un meccanismo di insulino-resistenza. Il glucosio "risparmiato" è reindirizzato per la sintesi di glicogeno, oppure (ed è un altro punto chiave che affronteremo in seguito) è utilizzato dal cervello. In questa situazione l'insulino-resistenza è un meccanismo fisiologico che risparmia glucosio in caso di stress energetico, preservando così l'efficienza della contrazione muscolare. I meccanismi biochimici intimi alla base di questo ciclo non sono ancora interamente delucidati, ma è stata documentata una aumentata attività trascrizionale di interleuchina-6, piruvato-deidrogenasi chinasi 4, esochinasi e *heat shock protein*<sup>(46)</sup>.

Ma se si tratta di un meccanismo, ripetiamo, *fisiologico*, a quale livello avviene la "collisione evolutiva", visto

che a parità di fattori di rischio solo una parte di soggetti sviluppa diabete T2? È noto già da anni che il riposo a letto prolungato determina insulino-resistenza nel muscolo di soggetti normali, anche in assenza di variazioni del BMI<sup>(47)</sup>, a dimostrazione della profonda perturbazione indotta dall'inattività sul metabolismo energetico. Il sovraccarico metabolico provocato dall'eccesso calorico non compensato dall'attività fisica, provoca un accumulo di metaboliti lipidici intermedi che a loro volta danneggiano lentamente ma irreversibilmente l'attività ossidativa mitocondriale<sup>(48)</sup>. Seguendo questo modello non è necessario invocare genotipi "parsimoniosi": l'anomalo stile di vita moderno determina una perturbazione di vie biochimiche selezionate nei millenni per tutt'altro scopo, i cui effetti sono quindi amplificati da anomalie genetiche multiple che si sono aggiunte nel tempo (più di 200 finora identificate), e che giustificano l'elevata variabilità interindividuale nella suscettibilità al diabete T2.

Un altro modello, che si integra con quello fin qui proposto, parte dagli studi effettuati sulla competizione fra tessuti e cervello per le risorse, ovvero la "selfish brain theory".

Come descritto ampiamente in precedenti paragrafi, il costo metabolico dell'attività cerebrale è molto alto: in condizioni di digiuno o a riposo il cervello consuma il 55% del glucosio corporeo, ma essendo privo di depositi di energia, dipende interamente dall'apporto sanguigno di substrati. In caso di stress energetico la barriera ematoencefalica attiva i GLUT1, aumentando così l'uptake di glucosio. Contemporaneamente l'uptake di glucosio da parte dei muscoli e del tessuto adiposo viene ridotto via attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Secondo la formulazione originale, questa teoria afferma che obesità e insulino-resistenza sono causate da un difetto fondamentale nell'attività del sistema limbico, oppure nei meccanismi di allocazione di energia nel cervello; ne deriva uno sbilanciamento fra redistribuzione di risorse e comportamento alimentare, con conseguente aumento dell'apporto di cibo<sup>(49)</sup>. La teoria presenta alcune debolezze, che non saranno discusse in questa sede. Ci preme però sottolineare che il concetto "selfish", ovvero la necessità di uno status energetico costante nel cervello irrispettoso delle richieste periferiche, si presta per delineare un altro modello compartimentale che ha come protagonisti a pari merito cervello, muscolo e tessuto adiposo viscerale, e che potrebbe rispondere a un'altra domanda a prima vista bizzarra: perché mai il grasso viscerale produce citochine infiammatorie?

È ben noto come l'insulino-resistenza possa essere innescata in tutte quelle situazioni con bilancio energetico negativo come digiuno prolungato, infezioni o traumi. Anche in questo caso il sistema è regolato per assicurare un adeguato flusso energetico ad un organo debole: il cervello. In caso di stress nutrizionale il cervello modula l'uptake di glucosio da parte dei muscoli, inducendo insulino-resistenza via attivazione dell'asse ipotalamo-

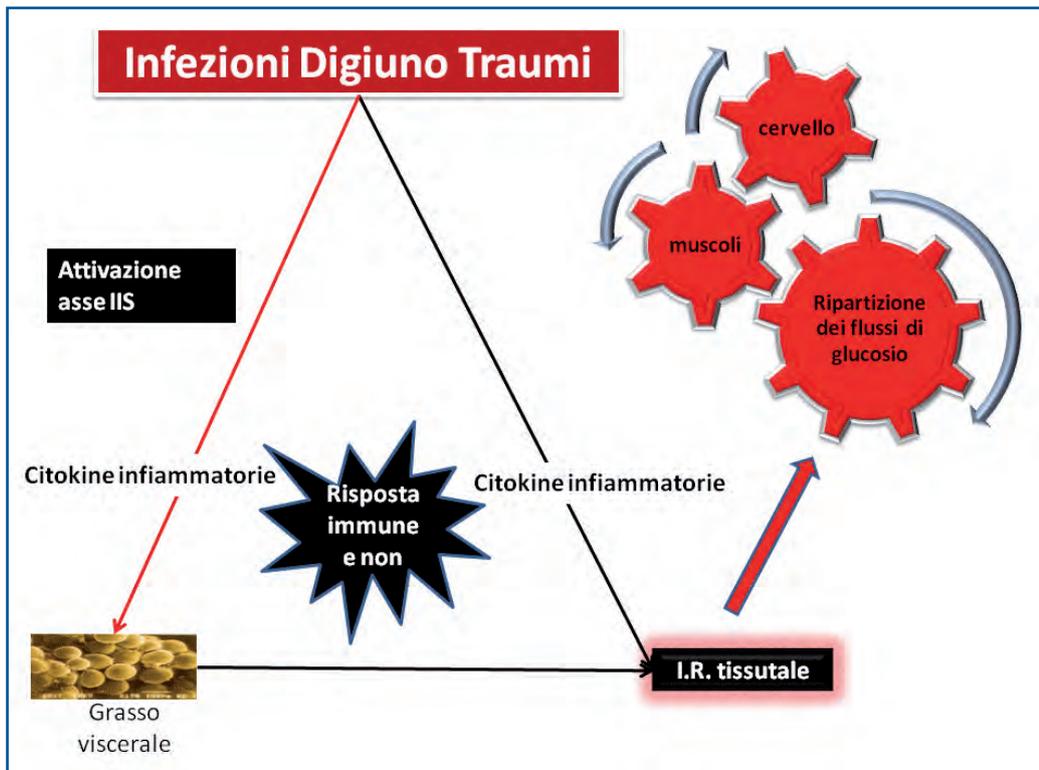


Figura 2. Interrelazioni tessuto adiposo, insulino resistenza specifica e risposta infiammatoria.

ipofisario. Ma attraverso l'innervazione simpatica viene attivato anche il tessuto adiposo viscerale che, se da un lato produce FFA inducenti insulino-resistenza con i meccanismi già descritti, dall'altro secerne citochine che attivano la prima difesa di tipo infiammatorio agli attacchi esterni, e che a loro volta amplificano lo stato di insulino-resistenza. L'aumentato afflusso di FFA al fegato provoca una aumentata produzione di corpi chetonici, che possono essere utilizzati come combustibile alternativo sia dai muscoli che dal cervello. Secondo questa ottica "brain first!", il tessuto adiposo viscerale costituisce il crocevia attraverso il quale si impedisce che stati di stress acuto possano determinare una crisi energetica a livello cerebrale. Ma nel contesto attuale un tessuto adiposo viscerale ipertrozzato da eccessi alimentari e sedentarietà rilascia di continuo segnali che attivano una serie inappropriata di risposte metaboliche e immunitarie selezionate in origine per affrontare stati di digiuno prolungato o infezioni<sup>(50)</sup>, dando così il via a quello stato di infiammazione cronica di basso grado alla base dell'aumentato rischio CV (Figura 2).

## Conclusioni

La strategia di sopravvivenza degli hunters-gatherers è stata funzionale per la perpetuazione delle specie umane per quasi 2 milioni di anni. Il cambiamento di dieta avvenuto a partire da 2 milioni di anni fa ha innescato una potente pressione evolutiva che ha permesso lo sviluppo del cervello più grande in

rapporto al peso corporeo mai visto in natura. I dati forniti supportano l'ipotesi che la dieta abbia agito sia come "releaser" (riallocazione delle risorse energetiche) sia come "challenger" (miglioramento cognitivo) dell'evoluzione umana. I cambiamenti comportamentali a loro volta hanno posto l'uomo sotto altre forze selettive che hanno inaugurato nuovi percorsi evolutivi, innescando quel circolo virtuoso che ha portato allo sviluppo dell'intelligenza.

D'altra parte la presenza di un cervello energeticamente "esoso" è stata brillantemente supportata dalla selezione di vie metaboliche che garantivano adeguati supporti energetici sia all'attività fisica obbligata (caccia/raccolta) che alla funzionalità cerebrale. Tali sistemi avevano come fulcro meccanismi flessibili di insulino-resistenza tissutale specifica, regolati in maniera fine sulla base di un introito alimentare a basso contenuto di carboidrati e sostanzialmente "iperproteico" (almeno rispetto alle linee guida attuali), nel contesto di una attività fisica vigorosa di tipo aerobico. La "discordanza evolutiva", più che dall'esistenza di un genotipo risparmiatore è il risultato dell'incontro di questo "activity genotype" selezionato nel corso di intere ere geologiche con le insane abitudini di vita instauratesi negli ultimi 50 anni. Sono ancora molte le domande cui rispondere: in che misura i network funzionali sopra descritti siano influenzati da meccanismi epigenetici indotti dagli alimenti o dall'attività fisica; se sia possibile rintracciare le marcature genetiche lasciate dai vari shifts alimentari avvenuti nel corso dell'evoluzione e sfruttarli per l'indi-

viduazione di strategie alimentari realmente evidence-based; in che misura l'insufficienza delle strategie usuali di fronte al dilagare del diabete T2 sia legato alla profondità e precocità delle anomalie legate a vie metaboliche perfezionate per scopi completamente diversi nel corso dei millenni, ecc.

Qualunque sia la strategia ispirata da questo filone di ricerche, non potrà non includere il concetto che siamo tutti "Natural born runners".

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. In: *The American Biology Teacher*, National Association of Biology Teachers, 35:125-129, 1973.
- Gluckman PD, Low FM, Buklijas H, Beedle AS. How evolutionary principles improve the understanding of human health and disease. *Evolutionary Application*, 2: 249-263, 2011.
- Varki A. Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution. *J Mol Med* 90:481-494, 2012.
- Gluckman PD, Bergstrom C. Evolutionary biology within medicine: a perspective of growing value. *BMJ*, 343:d7671 doi: 10.1136/bmj.d7671, 2011.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Gen*;14:353-62, 1962.
- Neel JV. The "thrifty genotype" 1998. *Nutr Rev*; 57(5 Pt2):S2-9, 1999.
- Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 312:283-9, 1985.
- Tattersall I. Once we were not alone. In: *Evolution: A Scientific American Reader*. University of Chicago Press, Chicago, pp. 280-98, 2006.
- Sponheimer M. Some Ruminations on Australopithec Diets. In: K. E. Reed, J. G. Fleagle, R. E. Leakey (eds.), *The Paleobiology of Australopithecus, Vertebrate Paleobiology and Paleoanthropology*. Springer, Dordrecht, 225-233, 2013.
- Ward SC, Molnar S. Experimental stress analysis of topographic diversity in early hominid gnathic morphology. *Am J Phys Anthropol*, 53-3: 383-395, 1980.
- Ungar PS, Scott RS, Scott JR, Teaford MF. Dental microwear analysis: historical perspectives and new approaches. In: Irish JD (ed.), *Technique and Application in Dental Anthropology*. Cambridge. Cambridge University Press, 389-425, 2008.
- Sponheimer M, Alemseged Z, Cerling TE, Grine FE et al. Isotopic evidence of early hominin diets. *PNAS*, 2013 downloaded by [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1222579110](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1222579110).
- White TD, Asfaw B, Beyene Y, Haile-Selassie Y, et al. *Ardipithecus ramidus* and the paleobiology of early Hominids. *Science* 326 (5949): 75-86, 2009.
- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 437 (7055): 69-87, 2005.
- Surbeck M, Fowler A, Deimel C, Hohmann G. Evidence for the Consumption of Arboreal, Diurnal Primates by Bonobos (*Pan paniscus*). *Am J Primatol* 71:171-174, 2009.
- Hardus M, Lameira AR, Zulfa A, Atmoko SS et al. Behavioral, ecological, and evolutionary aspects of meat-eating by Sumatran orangutans (*Pongo abelii*). *Int J Primatol*, 33:287-304, 2012.
- Pruetz JD, Bertolani P. Savanna Chimpanzees, *Pan troglodytes verus*, Hunt with Tools. *Curr Biol*, 17: 412-417, 2007.
- McPherron SP, Alemseged Z, Marean CW, Jonathan G et al. Evidence for stone-tool-assisted consumption of animal tissues before 3.39 million years ago at Dikika, Ethiopia. *Nature*, 466: 857-60, 2010.
- de Heinzelin J. Environment and behavior of 2.5-million-year-old Bouri hominids. *Science* 284: 625-629, 1999.
- Kappelman J. The evolution of body mass and relative brain size in fossil hominids. *J Hum Evol* 30: 243-276, 1996.
- Aiello LC. (2010). Five years of *Homo floresiensis*. *Am J Phys Anthropol* 142 (2): 167-179, 2010.
- Aiello LC, Key C. Energetic consequences of being a *Homo erectus* female. *Am J Hum Biol*. 14:551-65, 2002.
- Mora RJ. Malnutrition: organic and functional consequences. *World J Surg*. 23:530-5, 1999.
- Mink JW, Blumenshine RJ, Adams DB. Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: Its constancy and functional basis. *Am J Physiol* 241(3):R203-R212, 1981.
- Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: Implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS ONE* 6 (3): e17514, 2011.
- Fonseca-Azevedo K, Herculano-Houzel S. Metabolic constraint imposes tradeoff between body size and number of brain neurons in human evolution. *PNAS* 109:45 | 18571-18576, 2012.
- Braun DR, Harris JWK, Levin NE, McCoy JT et al. Early hominin diet included diverse terrestrial and aquatic animals 1,95 Ma in East Turkana, Kenya. *PNAS*, 107 (22), 10002-07, 2010.
- Crawford MA. Cerebral evolution. *Nutr Health*. 16: 29-34, 2002.
- Cunnane SC. Origins and evolution of the Western diet: implications of iodine and seafood intakes for the human brain. *Am J Nutr*, 82, 483-4, 2005.
- Churchill SE, Rhodes JA. The evolution of the human capacity for "killing at a distance": the human fossil evidence for the evolution on projectile weaponry. In: Hublin JJ, Richards MP eds *The evolution of hominin diets: integrating approaches to the study of Palaeolithic subsistence*. Springer Science, New York 201-210, 2009.
- Stanford CB: *The hunting apes: meat eating and the origins of human behavior*, Princeton. Princeton University Press, 1999.
- Finch CE, Stanford CB. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 79:3-50, 2004.
- Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol*, 36:199-221, 1995.
- Isler K, van Schaik CP. The expensive brain: a framework for explaining evolutionary changes in brain size. *J Hum Evol*. 57, 392-400, 2009.
- Navarrete A, van Schaik CP, Isler K. Energetics and the evolution of human brain size. *Nature*, 2011, doi:10.1038/nature10629.
- Fedrigo O, Pfefferle AD, Courtney C, Babbitt CC, Haygood R et al. A Potential Role for Glucose Transporters

- in the Evolution of Human Brain Size. *Brain Behav Evol*;78:315–326, 2011.
37. Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ et al. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet* 83, 12–23, 1998.
  38. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, et al. Plant–animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 71,682–692, 2000.
  39. Kuipers RS, Luxwolda MF, Janneke Dijck-Brouwer DA, Eaton SB et al. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet. *Br J Nutr*, 104: 1666-87, 2010.
  40. Lindeberg S, Jonsson T, Granfeldt Y, Borgstrand E, et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia* 50:1795–1807, 2007.
  41. Jonsson T, Granfeldt Y, Ahre'n B, Gunvor UB, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diab* 8:35, 2009.
  42. Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris RC Jr, Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nut* 63:947–955, 2009.
  43. Larsen CS. Biological changes in human populations with agriculture. *Annu Rev Anthropol*. 24:185-213, 1995.
  44. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome – time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res*, 3:7-11, 2006.
  45. O' Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Prog Cardiovasc Dis*, 53: 471-79, 2011.
  46. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic disease. *J Appl Physiol*, 96: 3-10, 2004.
  47. Blanc S, Normand S, Pachiaudi C, Fortrat J-O et al. Fuel Homeostasis during Physical Inactivity Induced by Bed Rest. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (6), 2223-33, 2000.
  48. Hue L, Taegtmeyer. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297:E578-91, 2009.
  49. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C et al. The selfish brain : competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 143-80, 2004.
  50. Kuzawa CW. Beyond feast-famine: brain evolution, human life history, and the metabolic syndrome, Cambridge. In *Human evolutionary biology*. Muehlenbein MP ed, Cambridge University Press, 518-27, 2010.



## Valutazione delle performance di alcuni glucometri in uso presso l'ASUR Marche Area vasta 2, sede Senigallia



S. Manfrini<sup>1</sup>, S. Rilli<sup>1</sup>, G. Tinti<sup>1</sup>, G. Carta<sup>2</sup>, L. Petrolati<sup>2</sup>, S. Barocci<sup>2</sup>  
silvana.manfrini@sanita.marche.it

<sup>1</sup> U.O. Diabetologia e Nutrizione Clinica, Asur Marche Area Vasta 2, Senigallia; <sup>2</sup> U.O. Patologia Clinica, Asur Marche Area Vasta 2, Senigallia

**Parole chiave:** Autocontrollo, Glucometri, Precisione, Accuratezza  
**Key words:** Self monitoring, Gluco-meters, Precision, Accuracy

Il Giornale di AMD, 2013;16:420-424

### Riassunto

L'autocontrollo domiciliare della glicemia è parte integrante della terapia del diabete. Presupposto di quanto sopra è che il glucometro sia accurato e preciso.

**Obiettivi.** Obiettivo del nostro studio è stato valutare la performance di alcuni dei glucometri di ultima generazione disponibili sul mercato.

**Metodologia.** La popolazione oggetto dello studio comprende 50 pazienti scelti casualmente presso il nostro ambulatorio di Diabetologia. A ciascun paziente è stata determinata contemporaneamente la glicemia plasmatica e capillare.

Sono stati testati 6 glucometri delle aziende Sanofi-Aventis, Bayer, Roche, Lifescan e Menarini, posti a confronto con il sistema VITROS 5600 (Ortho-Clinical Diagnostics), utilizzato come metodo di riferimento. Sono state eseguite le analisi di regressione non parametrica di Passing-Bablok e quella di Bland-Altman per confrontare i dati ottenuti dai 6 glucometri in studio ed il sistema VITROS.

**Risultati.** L'analisi di Passing-Bablok ha evidenziato un errore sistematico costante nei reflattometri M. 1, M. 3 e M. 6, che potrebbe essere dovuto alla differente matrice utilizzata (sangue intero vs siero), effetto che invece non è rilevante nei glucometri M. 2, M. 4 e M 5.

L'analisi di Bland-Altman ha evidenziato una buona performance di tutti i glucometri. Tutti hanno un valore negativo della media delle differenze, rispetto al saggio di riferimento, ad indicare che tutti i sistemi sovrastimano. La sovrastima massima è risultata quella di M 4.

**Considerazioni conclusive.** Tutti gli strumenti testati hanno una buona performance ed esibiscono le caratteristiche analitiche conformi alla norma ISO 15197: 2003 rev 2011 ed una variabilità non superiore al 5%.

### Summary

Self monitoring of blood glucose (SMBG) is used in therapeutic decision making of diabetic patients so this is critical that SMBG systems provide accurate results.

**Aims.** Aim of our study was to evaluate the performance of 6 recently introduced blood glucose monitoring devices.

**Methods.** Capillary blood and venous samples were collected from 50 patients referring to our diabetic center.

The devices we selected were from Roche (Accu-Check Aviva, M1), LifeScan (One Touch VerioPro, M2), Menarini (Glucomen Plus, M3; Glucocard G-sensor, M5), Sanofi-Aventis (BG-Star, M4), Bayer (Contour XT, M6), compared with VITROS 5600 (Ortho-Clinical Diagnostics).

**Results.** Passing-Bablok analysis showed a constant systematic error in M1, M3 and M6, which could be due to different matrix used (whole blood vs serum), an effect that is not relevant in M. 2, M4 and M5.

Bland-Altman plot showed a good performance of all meters. Everyone has a negative value of the average of the differences compared to the reference assay, indicating that all systems overestimate. The maximum overestimation of glucometers was found to be that M4.

**Conclusions.** All instruments tested have a good performance and exhibit analytical characteristics conform to ISO 15197:2003 rev 2011, and a variation not exceeding 5%.

### Introduzione

I glucometri sono diffusamente utilizzati negli ospedali, negli ambulatori medici, nelle situazioni di emergenza e dai pazienti diabetici al proprio domicilio per l'autocontrollo della glicemia.

Tali strumenti consentono di effettuare in pochi secondi la determinazione della glicemia capillare e di identificare situazioni di ipo o iperglicemia con l'obiettivo di riportare i valori glicemici nel range stabilito per ciascun paziente.

La storia dei glucometri inizia nel 1963 quando Ernie Adams inventò il Dextrostix, una striscia di carta trattata chimicamente che sviluppava un colore blu la cui intensità era proporzionale alla concentrazione di

glucosio e poteva essere visivamente confrontata con una scala di concentrazione di colore per definire il valore della glicemia con una buona approssimazione.

Nel 1970 Anton H. Clemens sviluppò il primo glucometro, Ames Reflectance Meter (ARM), in grado di determinare i valori glicemici mediante luce riflessa dal Dextrostix.

Da allora molta strada è stata fatta per arrivare agli attuali glucometri e consentirne il più ampio impiego.

L'autocontrollo domiciliare della glicemia è ormai considerato parte integrante della cura del diabete. Questo vale certamente per i diabetici tipo 1 ed insulino-trattati, ma anche per i diabetici tipo 2, sebbene per questo tipo di pazienti i dati della letteratura siano ancora discordanti.

Proprio perché la determinazione della glicemia capillare a domicilio viene utilizzata per modificare/correggere la terapia ipoglicemizzante è importante che la misurazione della glicemia mediante i glucometri sia accurata e precisa.

È noto che i valori ottenuti possono essere influenzati sia da errori legati all'operatore (errore pre-analitico) (Tabella 1) che da errori attribuibili allo strumento (errore analitico) (Tabella 2).

Obiettivo del nostro studio è stato valutare le performance di glucometri di ultima generazione disponibili sul mercato forniti ai pazienti afferenti all'U.O. di Diabetologia dell'Area Vasta 2 di Senigallia.

Tabella 1. Errori pre-analitici.

Manualità
- errori di tecnica
- errori di taratura
- deposizione del campione
- formazione campione (es. squeezing)
- adeguata quantità di sangue
Manutenzione e pulizia del glucometro e delle strisce
Igiene delle mani

Tabella 2. Errori analitici.

Striscia
Glucometro
Temperatura
Umidità
Altitudine
Interferenti chimici (farmaci, xilosio, galattosio, ac. ascorbico)

## Materiali e metodi

La popolazione in studio è stata scelta in maniera casuale tra i pazienti diabetici che nel mese di giugno 2012 si sono presentati presso il nostro Ambulatorio di Diabetologia in occasione del periodico controllo, fino a rag-

giungere il n° di 50. Previo consenso informato, ciascun paziente, digiuno, è stato sottoposto a prelievo di sangue venoso e prelievo capillare mediante digitopuntura per la determinazione rispettivamente della glicemia plasmatica e capillare mediante i glucometri selezionati.

I campioni di sangue venoso, in provette con catalizzatore per accelerare la coagulazione, sono stati portati al laboratorio per essere analizzati entro un'ora dal prelievo.

Era prevista l'esclusione dallo studio di pazienti che assumevano farmaci in grado di interferire con i sistemi di determinazione della glicemia e dei soggetti con insufficienza renale. Valori estremi di ematocrito avrebbero escluso il campione dallo studio così come l'eventuale emolisi.

Sono stati presi in considerazione nello studio n. 6 glucometri delle seguenti aziende: Roche (Accu-Check Aviva, M1), LifeScan (One Touch VerioPro, M2), Menarini (Glucomen Plus, M3; Glucocard G-sensor, M5), Sanofi-Aventis (BG-Star, M4), Bayer (Contour XT, M6). Il metodo utilizzato come confronto è il sistema VITROS 5600 (Ortho-Clinical Diagnostics), impiegato presso il laboratorio centrale della nostra struttura ospedaliera.

Accu-check Aviva, Contour XT, One Touch Verio Pro utilizzano un sistema di analisi enzimatica elettrochimica statica basata sulla reazione della glucosio deidrogenasi (GDH). Glucomen Plus e Glucocard G-sensor utilizzano un sistema di analisi enzimatica elettrochimica statica basata sulla reazione della glucosio ossidasi (GOx). Infine il BG-Star utilizza un sistema di analisi enzimatica elettrochimica dinamica basata sulla reazione della glucosio ossidasi (GOx).

Il sistema integrato VITROS 5600 consente una misura quantitativa della concentrazione di glucosio nel siero, nel plasma, nelle urine e nel fluido cerebrospinale. Il sistema utilizza la lastrina Vitros-Glu sulla quale viene depositata una goccia del campione da analizzare. La glucosio ossidasi catalizza l'ossidazione del glucosio con formazione di perossido di idrogeno e gluconato, a questa reazione segue l'accoppiamento ossidativo catalizzato dalla perossidasi in presenza di precursori cromogeni con formazione del colorante la cui intensità viene misurata mediante luce riflessa (sistema enzimatico).

Sui dati ottenuti dai glucometri, rispetto al metodo VITROS, sono state eseguite le analisi di regressione non parametrica di Passing-Bablok e quella di Bland-Altman.

L'analisi di regressione secondo Passing e Bablok è una procedura statistica che permette di eseguire una stima accurata dell'accordo fra metodi analitici e la determinazione di possibili errori sistematici tra loro. È un metodo di analisi che non prevede particolari assunti, è robusto e non è sensibile alla distribuzione degli errori e ai dati aberranti (outliers). Si usa quando si confronta una nuova metodica con una di riferimento, che non corrisponde al gold standard. I risultati sono presentati in un diagramma scatter con linea di regressione, della quale vengono calcolati l'intercetta e la pendenza, che rappresentano, rispettivamente, gli errori costanti e proporzionali. Per determinare

l'esistenza o meno di uno o entrambi questi tipi di errori devono essere calcolati gli intervalli di confidenza (CI) del 95% dell'intercetta e della pendenza. Se il CI dell'intercetta comprende il valore zero, non esistono errori costanti. Se il CI della pendenza comprende il valore uno, non esistono errori proporzionali.

Il Bland-Altman plot serve per confrontare due misure della stessa natura; è un diagramma di dispersione in cui sulle ordinate viene riportata la differenza delle due misure dell'analita e sulle ascisse la misura di riferimento, ottenuta come media aritmetica delle due misure. Le linee orizzontali rappresentano la media delle differenze, e la media delle differenze  $\pm 1.96 \times SD$ . La media delle differenze permette di stimare se una delle due metodiche sottostima o sovrastima l'indice rispetto all'altra, mentre le altre due righe contengono il 95% delle differenze. Se i punti del grafico sono all'interno delle due linee si considera che le due metodiche forniscano risultati congruenti, mentre i punti fuori dalle due linee sono casi in cui i due metodi non sono congruenti tra loro. In particolare, si può verificare che la distribuzione delle differenze è gaussiana se il 95% dei dati cade nell'area indicata.

## Risultati

I campioni ematici inviati al laboratorio sono risultati idonei pertanto tutte le analisi effettuate si riferiscono ai 50 soggetti reclutati.

L'analisi di Passing-Bablok ha evidenziato un errore sistematico costante nei glucometri M. 1 (intercetta 12.8; LL95% 3.38-UL95% 21.31), M. 3 (intercetta 19.6; LL95% 6.05-UL95% 29.7) e M. 6 (intercetta 15.11; LL95% 6.46-UL95% 23.3), che potrebbe essere dovuto alla differente matrice utilizzata (sangue intero vs siero), effetto che invece non è rilevante nei glucometri M. 2, M. 4 e M. 5.

Osservando i dati statistici i glucometri con performance migliore risultano il M. 5 ed il M. 2, sebbene le

differenze con gli altri devices non sembrerebbero clinicamente significative. (Figura 3 1,2,3,4,5,6)

L'analisi di Bland-Altman ha evidenziato una buona performance di tutti i glucometri, nonostante tutti abbiano un valore negativo della media delle differenze, rispetto al saggio di riferimento, ad indicare che tutti i sistemi sovrastimano. Nei plot si evidenzia, comunque, come il 95% dei risultati rientrino nella zona di accettabilità. (Figura 1-6), ad indicare che tutti gli strumenti rispettano le linee ISO.

## Discussione

L'autocontrollo glicemico è da intendersi un vero e proprio strumento terapeutico da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità valutate dal team di cura. In base alla tipologia di paziente che ne farà uso si dovranno valutare la facilità di utilizzo, la possibilità di scaricare i dati al PC, la grandezza del display per pazienti con difficoltà visive.

È indispensabile un percorso di educazione terapeutica all'uso che preveda il far comprendere al paziente l'utilità dell'autocontrollo, la necessità di seguire procedure corrette (pulizia delle mani, disinfezione, correttezza della digito puntura...) e la modalità con cui utilizzare il dato ottenuto per raggiungere il target glicemico personalizzato.

Nello studio abbiamo escluso l'errore pre-analitico in quanto la digito puntura ed il prelievo capillare sono stati eseguiti da personale specializzato, secondo procedure standardizzate.

Tutti gli strumenti testati esibiscono le caratteristiche analitiche (soprattutto imprecisione ed inesattezza) conformi alla norma ISO 15197: 2003 rev 2011 ed una variabilità non superiore al 5%.

Nel nostro studio abbiamo rilevato errori costanti che potrebbero essere attribuiti alla differenza tra sangue capillare e sangue venoso. Si evidenziano anche

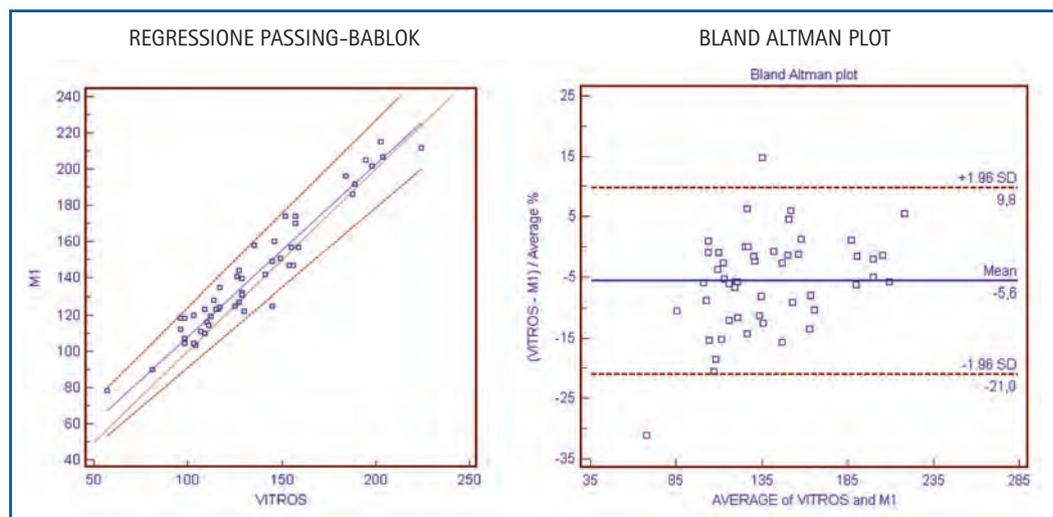


Figura 1. Vitros vs M1: Intercetta: 12.8, Slope 0.95: in questo caso c'è un' errore di tipo costante ma non di tipo proporzionale.

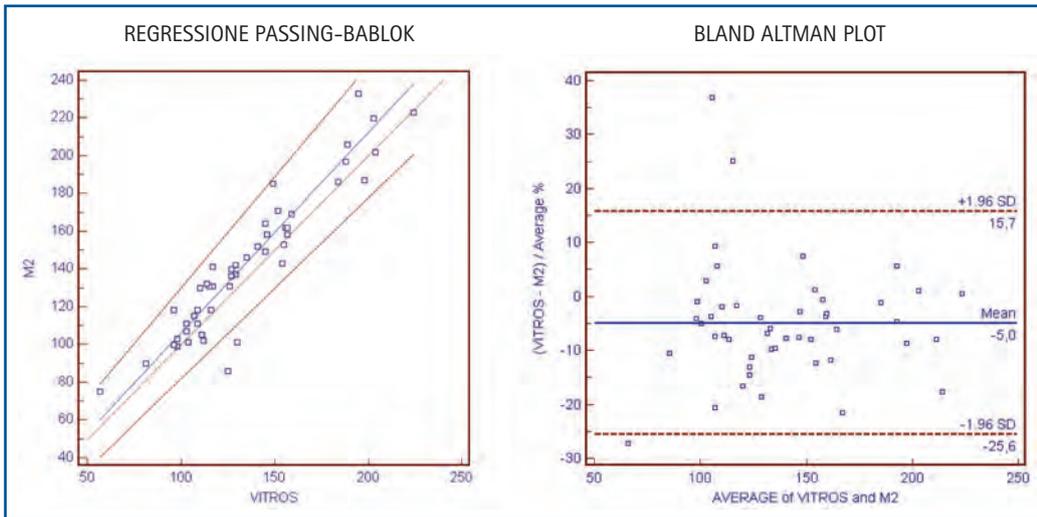


Figura 2. Vitros vs M2: Intercetta: -0,3, Slope: 1,06 in questo caso non ci sono né errori di tipo costante né di tipo proporzionale.

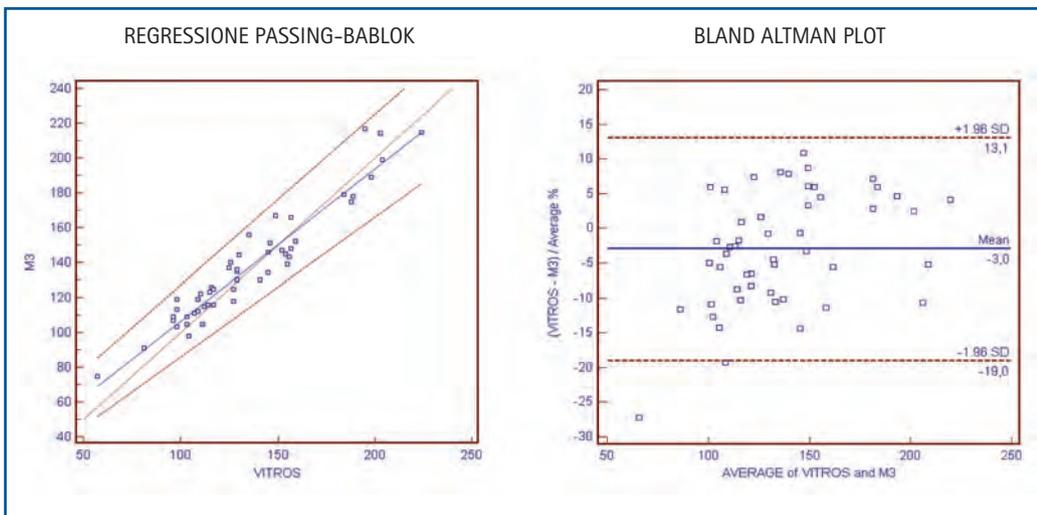


Figura 3. Vitros vs M3: Intercetta: 19,6, Slope: 0,87 in questo caso c'è un errore sia tipo costante che di tipo proporzionale.

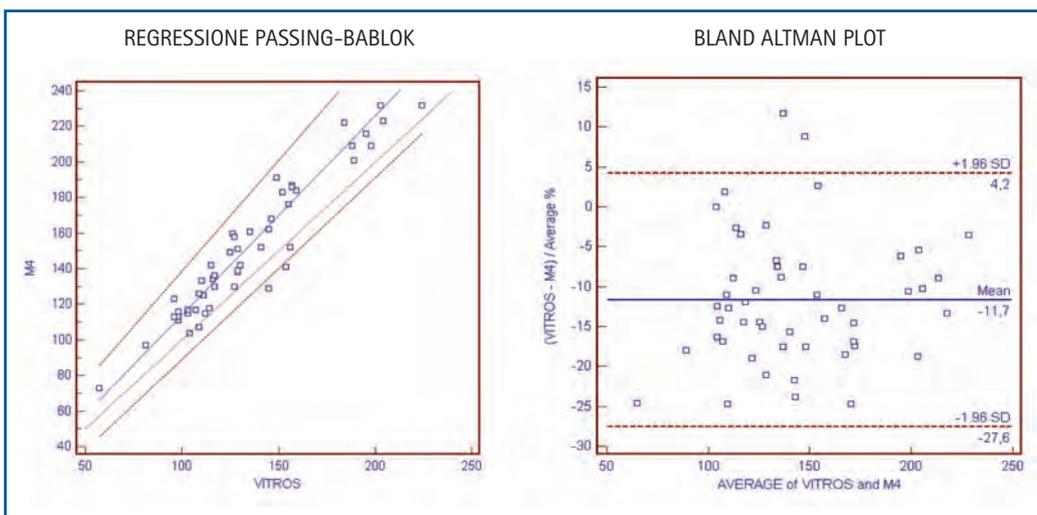


Figura 4. Vitros vs M4: Intercetta: 2, Slope: 1,1 in questo caso non ci sono errori di tipo costante ma c'è un errore di tipo proporzionale.

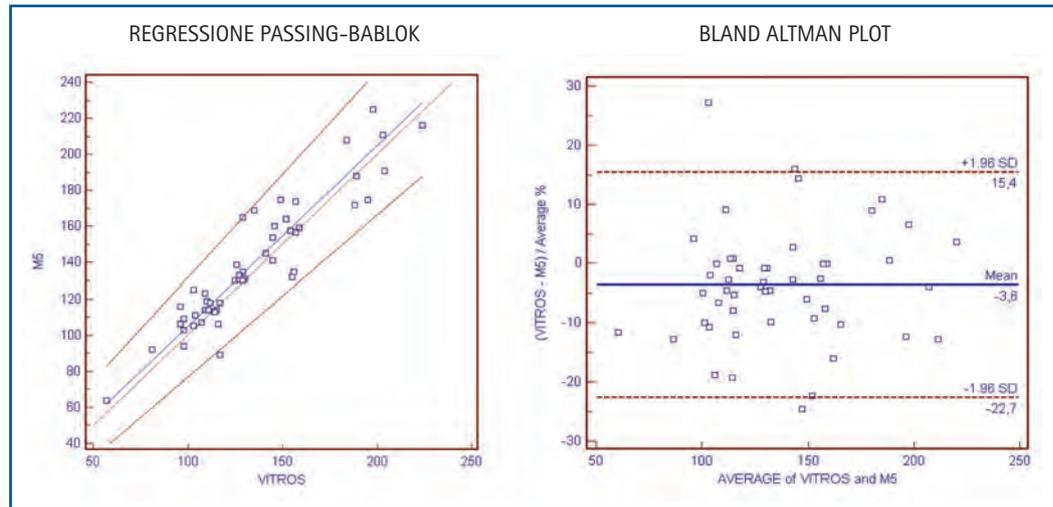


Figura 5. Vitros vs M5: Intercetta: 5, Slope: 1 in questo caso non ci sono né errori di tipo costante né di tipo proporzionale.

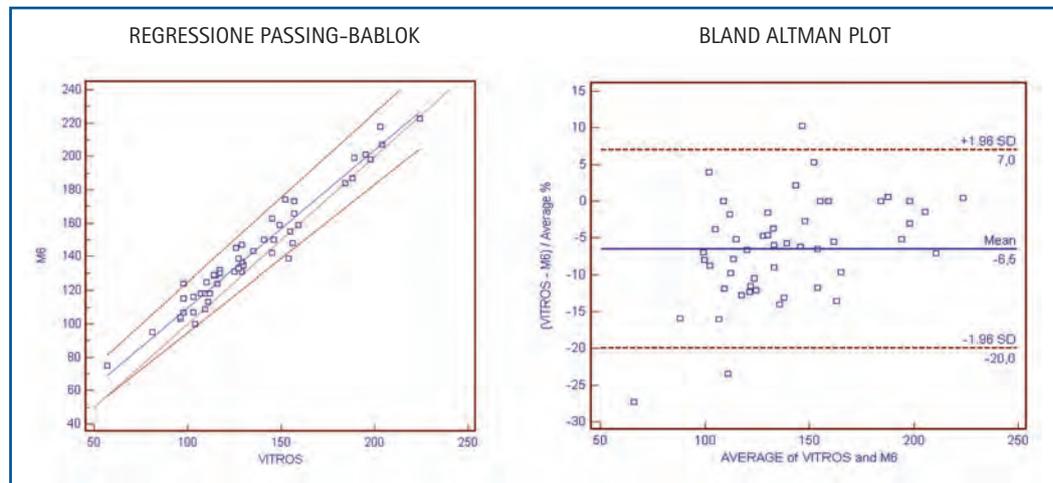


Figura 6. Vitros vs M6: Intercetta: 15, Slope: 0.94 in questo c'è un errore di tipo costante ma non c'è errore di tipo proporzionale.

errori proporzionali che per valori elevati di glicemia potrebbero indurre il paziente a modificare in modo non corretto la propria terapia. Similmente potrebbe accadere nei reparti ospedalieri in cui vengono adottati algoritmi di correzione basati sulle rilevazioni capillari.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Jensen AL, Kjølgaard-Hansen M. Dextrostix as a quantitative test for glucose in whole blood. *Can Med Assoc J.* October 21; 97(17): 1006-1011, 1967.
- Ginsberg B.H. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J.Diabetes Sci.Technol.* 3(4): 903-913, 2009.
- Tonyushkina K, Nichols J.H. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J.Diabetes Sci.Technol.* 3(4):971-980, 2009.
- Rao A, Wiley M. et al. Individuals achieve more accurate results with meter that are codeless and employ dynamic electrochemistry. *J.Diabetes Sci.Technol.* 4(1):145-150, 2010.
- McAndrew L, Shneider S.H. et al. Does patient blood glucose monitoring improve diabetes control? *The Diabetes Educator* 33(6):991-1011, 2011.
- Backus JW, Danielson SJ, Hilborn DA. Chapter 7.14 – VITROS® Immuno-Rate and MicroTip™ Assays. In *The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques.* Edit. David Wild, Elsevier Ltd. 2013.
- Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochemia Medica* 21(1):49-52, 2011.
- Logan JE, Waddell LD, Krynski IA. Observations on diagnostic kits for the determination of glucose. *Clin Biochem.* 3(2):129-36. 1970.
- Jensen, Asger Lundorff and Mads JensKjelgaard-Hansen. "Method comparison in the clinical laboratory". *Veterinary Clinical Pathology.* 2006, 35(3). 276-286.cal laboratory. *Vet.Clin. Pathol.* 35(3):276-286, 2006.
- Franzini C. Confronto di metodi: accordo ed associazione tra I valori ottenuti con due metodi differenti. *Bioch. Clin.*27:200-204, 2003.
- [http://www.simg.it/document/aree\\_cliniche/metabolica/support/Raccomandazioni\\_autocontrollo\\_glicemia\\_pdf](http://www.simg.it/document/aree_cliniche/metabolica/support/Raccomandazioni_autocontrollo_glicemia_pdf).
- Farmer A, Wade A. Et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 335:132, 2007.
- Sacks DB, Arnold M. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diab.Care* 34e61-e99, 2011.

## Intervento educativo con l'utilizzo del sistema DID in adolescenti e preadolescenti con diabete tipo 1



R. Reale, V. Rapisarda, C. Egiziano, S. Squatrito, L. Tomaselli

letitom56@hotmail.com

U.O. Endocrinologia, ARNAS Garibaldi Nesima, Catania

**Parole chiave:** Diabete mellito tipo 1, Telemedicina, Calcolo dei carboidrati, Diario interattivo per il diabete, Adolescenti

**Key words:** Type 1 diabetes, telemedicine, Carbohydrate Counting, Diabetes Interactive Diary, Adolescents

Il Giornale di AMD, 2013;16:425-432

### Riassunto

**Scopo.** Verificare l'efficacia di un intervento educativo di CHO counting che sfrutta il sistema DID in adolescenti/preadolescenti DM1. Abbiamo valutato l'effetto su: variabilità glicemica, qualità della vita, compenso glico-metabolico e fabbisogno insulinico.

**Casistica.** 20 pazienti, età 9-18 anni, durata del DM  $5.8 \pm 4.2$  anni, HbA1c  $8.3 \pm 0.8\%$ . Ogni paziente effettuava un incontro ambulatoriale preliminare, poi continuava la terapia usuale. Dopo tre settimane veniva scaricato il glucometro. È stata effettuata la randomizzazione in due gruppi. Il gruppo D è stato istruito sul calcolo dei carboidrati e sul funzionamento del DID, invitato a somministrare l'insulina del pasto adeguandola al contenuto di carboidrati e alla glicemia rilevata secondo l'algoritmo del sistema e ad inviare al diabetologo i dati. Il gruppo C è stato istruito sui principi di una sana alimentazione.

**Risultati.** In entrambi i gruppi si è osservata una lieve riduzione dell'HbA1c. Tale riduzione nel gruppo D è risultata maggiore nei soggetti che avevano maggiormente utilizzato il sistema. Nel gruppo C si è avuto un incremento significativo della SD e NS delle glicemie postprandiali; inmodificati gli altri parametri.

**Conclusioni.** Questo è il primo tentativo di valutazione dell'efficacia/applicabilità del DID in età adolescenziale/preadolescenziale. Non abbiamo riscontrato una superiorità rispetto alla terapia tradizionale. Abbiamo notato una riduzione dell'HbA1c e delle glicemie dopo i pasti, senza incremento delle ipoglicemie e senza variazione del fabbisogno insulinico e del BMI. La non significatività dei risultati potrebbe essere associata all'età dei pazienti e al breve tempo di utilizzo. È necessario un utilizzo ottimale del software per ottenere una efficacia significativa.

### Summary

**Aims.** To test the effectiveness of an educational program on CHO counting and telemedicine system in teenagers and

preteens DM1. We evaluated the effect on: glycemic variability, quality of life, metabolic control and insulin requirement.

**Methods.** 20 patients, aged 9-18 years, duration of DM  $5.8 \pm 4.2$  years, HbA1c  $8.3 \pm 0.8\%$ . Each patient took a preliminary visit, then continued the usual therapy. After three weeks, the meter was unloaded. Randomization was performed in two groups. The group D was educated on carbohydrate counting and use of DID (Diabetes interactive Diary). It was invited to administer insulin adapting it to the meal carbohydrates and blood glucose, according to the DID algorithm, and to send the data to the diabetologist. Group C was educated on the cornerstone of healthy eating.

**Results.** In both groups there was a slight reduction in HbA1c. In group D HbA1c decreased more in subjects who had used the system more. In group C, there was a significant increase in SD and NS postprandial blood glucose; the other parameters unchanged.

**Conclusions.** This is the first attempt to assess the effectiveness / applicability of DID in adolescence / pre-adolescence. We have not found a superiority than traditional therapy. We noticed a decrease in HbA1c and blood sugar levels after meals, with no increase in hypoglycemia and no change in insulin and BMI. The non-significance of the results could be related with patients' age and the short time of use. It necessary a best use of the software to achieve significant efficacy.

### Introduzione

Il diabete mellito, come tutte le patologie croniche, richiede una cura continua mirata a mantenere il migliore stato di benessere possibile, ed un trattamento integrato farmacologico/educativo/comportamentale. Per realizzare ciò la persona con diabete, insieme ai suoi familiari, deve diventare parte attiva, anzi "protagonista" nella gestione della sua terapia, grazie ad un percorso educativo personalizzato che lo renda consapevole ed esperto rispetto alla sua condizione.

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

L'educazione all'autogestione è un momento importante della strategia terapeutica alla diagnosi e successivamente<sup>(1,2)</sup>. Nell'adolescente/preadolescente con diabete è fondamentale comprendere lo sviluppo psicologico e psicosociale tipico di queste età ed utilizzare una modalità comunicativa adeguata. In questa fase della vita si osserva frequentemente un deterioramento del controllo glicometabolico associato al complesso cambiamento ormonale; a questo si aggiunge un'alimentazione più irregolare, un rapporto conflittuale con i componenti del nucleo familiare per la ricerca di un "sé" indipendente associata al bisogno di sentirsi integrato con i coetanei. Questo porta spesso ad una minore aderenza alla terapia ed all'autocontrollo, proprio nel momento in cui sarebbe opportuno il passaggio della gestione del diabete dalle figure genitoriali al figlio. Le linee guida ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) sottolineano la necessità di offrire ai pazienti opzioni educative alternative vicine al loro sentire, sfruttando anche le nuove tecnologie e offrendo strumenti che possano favorire una maggiore flessibilità di vita. A questo proposito il calcolo dei carboidrati (CHO) è una strategia chiave per l'ottenimento di un buon controllo glicemico in pazienti in terapia insulinica intensiva con schema basal-bolus, rispettando le esigenze, i desideri e le abitudini del singolo individuo<sup>(3)</sup>. La conta dei carboidrati si è dimostrata, in diversi studi, uno strumento in grado di ridurre le ipoglicemie gravi e di migliorare il compenso glicemico e la qualità della vita in adulti e bambini con DM1<sup>(4,5)</sup>. Naturalmente questa modalità non può prescindere dai principi della corretta alimentazione. Può rendere più flessibile e quindi accettabile il regime dietetico, e contemporaneamente contribuire ad ottenere un miglior controllo glicemico postprandiale. Tale approccio richiede tuttavia un notevole impegno sia da parte del team educativo sia da parte del paziente, in termini di tempo speso per l'istruzione/educazione e di acquisizione della capacità di calcolo e di impiego delle risorse personali. Pertanto recentemente sono stati sviluppati strumenti in grado di semplificare questo percorso educativo. La maggior parte dei modelli di microinfusore ed alcuni reflattometri oggi in commercio posseggono un "calcolatore di bolo" che suggerisce la dose insulinica da somministrare sulla base del contenuto di CHO del pasto e della glicemia misurata, secondo i parametri individualizzati inseriti dal team diabetologico (rapporto insulina/carboidrati e fattore di sensibilità). L'utilizzo del calcolatore di bolo, come ausilio nel CHO counting per adulti con DM1, ha mostrato un miglioramento del compenso glicemico paragonabile al CHO counting tradizionale, ma con maggiore soddisfazione dei pazienti per il trattamento<sup>(6,7)</sup>. L'ampia diffusione di tecnologia, internet, telefonia mobile e smartphone ha offerto diversi spunti alle applicazioni in telemedicina. Il software DID (Diario Interattivo per il Diabete) è un

"calcolatore di bolo" integrato con un sistema di telemedicina<sup>(8)</sup>. Il sistema DID può essere gratuitamente scaricato ed installato come "App" su strumenti Apple. Tale software, una volta attivato tramite l'inserimento di un codice personale generato dal diabetologo di riferimento, permette di registrare i valori di glicemia misurati, gli eventi quotidiani rilevanti (attività fisica, malattie concomitanti etc.) e gli alimenti assunti calcolando facilmente la quota di CHO ingerita grazie alla possibilità di selezionare le immagini dei cibi e delle porzioni assunte. Le informazioni sulle glicemie misurate e sui cibi consumati permettono di calcolare automaticamente la dose di insulina da somministrare in quel determinato momento. Inoltre tutti i dati inseriti ma anche eventuali quesiti da parte del paziente possono essere inviati al diabetologo di riferimento tramite web. Il diabetologo può a sua volta inviare consigli e risposte al paziente via web ed inoltre, ottenuti i dati clinici, può modificare le impostazioni dell'algoritmo di calcolo della dose insulinica (fattore di sensibilità insulinica, rapporto Insulina/CHO, glicemie target) direttamente dal suo PC in remoto. Pertanto l'utilizzo del DID consente al paziente di avere un immediato feedback in termini di consigli terapeutici e comportamentali<sup>(9)</sup>. L'accettabilità e l'applicabilità del sistema DID sono state valutate in alcuni studi pilota che evidenziavano la facilità ed utilità del sistema e la soddisfazione dei pazienti per lo strumento<sup>(10)</sup>, con una riduzione della variabilità glicemica e migliore qualità della vita<sup>(7)</sup>. È stato anche suggerito che a parità di efficacia nel miglioramento del compenso glicemico il DID consenta di ridurre il tempo speso per il percorso educativo<sup>(11)</sup>.

L'efficacia di tale software non è stata testata in età pediatrica o adolescenziale, seppure sia stato utilizzato nella pratica clinica.

## Obiettivo dello studio

Lo scopo del nostro studio è quello di verificare l'efficacia di un intervento educativo di CHO counting che sfrutta un calcolatore del dosaggio insulinico con un sistema di telemedicina integrato (sistema DID) in adolescenti e preadolescenti con DM1. Abbiamo valutato l'effetto sulla variabilità glicemica, sulla qualità della vita, sul compenso glico-metabolico e sulla modifica del fabbisogno insulinico in adolescenti e preadolescenti con diabete tipo 1 in terapia insulinica basal-bolus (multi-iniettiva con analogo rapido ai pasti e analogo lento la sera, o terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore).

**Outcome primario:** variazione e/o differenze nei parametri di variabilità glicemica e/o di qualità della vita dopo 12 settimane dall'inizio dello studio all'interno dei gruppi e tra i due gruppi.

**Outcome secondari:** variazione e/o differenze nei valori di HbA1c, nel BMI, nel fabbisogno insulinico

giornaliero totale e prandiale (misurato come dose di insulina/kg) dopo 12 settimane dall'inizio dello studio all'interno dei gruppi e tra i due gruppi.

## Materiali e metodi

Si tratta di uno studio clinico prospettico randomizzato aperto a gruppi paralleli. Tra i pazienti afferenti c/o gli ambulatori dedicati al DM1 del Centro di Diabetologia dell'Ospedale Garibaldi Nesima, abbiamo selezionato 86 ragazzi di età compresa tra i 9 ed i 18 anni con diagnosi di diabete mellito tipo 1 da più di 6 mesi, in terapia insulinica multi-iniettiva (Multiple Daily Injection – MDI) o con microinfusore (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion – CSII).

Sono stati esclusi dallo studio 34 pazienti (donne in gravidanza, pazienti con poca aderenza alla terapia dietetica e all'automonitoraggio, o con gravi comorbidità). 52 pazienti sono stati invitati a prendere parte allo studio, di questi 16 hanno rifiutato per difficoltà a reperire una rete Wi-Fi per inviare i dati del sistema DID e 14 hanno rifiutato perché non propensi a partecipare ad uno studio clinico.

Hanno dunque partecipato allo studio 22 pazienti, 11 maschi e 11 femmine, 6 in terapia con microinfusore e 16 in terapia multiniettiva. Ogni paziente ha effettuato un incontro ambulatoriale preliminare (tempo -1) in cui è stata verificata l'eleggibilità. I genitori dei pazienti, dopo un'attenta spiegazione del percorso educativo e del disegno dello studio, hanno firmato il modulo di consenso informato. In tale occasione ogni paziente ha eseguito il prelievo per HbA1c ed ha compilato il questionario sulla qualità della vita. È stato inoltre consegnato un glucometro scaricabile su PC, per controllare le glicemie per tutta la durata dello studio. Tutti i pazienti hanno continuato la loro terapia tradizionale per tre settimane; al controllo successivo (tempo 0) sono stati scaricati i profili glicemici delle tre settimane precedenti. A questo punto è stata effettuata, secondo apposita tabella, la randomizzazione in due gruppi di 11 componenti ciascuno:

- Un gruppo è stato educato al “CHO counting” ed invitato ad adeguare l'insulina del pasto tramite il suggerimento dato dall'algoritmo inserito nel sistema DID (gruppo D).
- Il gruppo di controllo è stato invitato a somministrare l'insulina del pasto secondo la metodica tradizionale (gruppo C).

Poche settimane dopo l'inizio dello studio un componente del gruppo D ed un componente del gruppo C hanno deciso di interrompere lo studio.

I pazienti del gruppo D sono stati invitati a somministrare l'insulina del pasto adeguandola al contenuto di carboidrati ed al valore glicemico rilevato all'autocontrollo secondo quanto suggerito dall'algoritmo del sistema DID, e ad inviare una volta a settimana i dati registrati.

I pazienti del gruppo C hanno continuato a somministrare l'insulina del pasto come facevano precedentemente.

Dopo 12 settimane, durante il controllo ambulatoriale finale, è stato eseguito il download dei dati del reflattometro e di quelli archiviati sul DID.

Alla visita preliminare (tempo -1) e dopo 15 settimane (tempo 1) sono stati misurati i seguenti parametri: emoglobina glicata (HbA1c), peso, BMI e qualità della vita tramite questionario (DSQOL-Y). Al tempo 0 (epoca della randomizzazione) e dopo 12 settimane sono stati misurati fabbisogno insulinico giornaliero totale e prandiale, glicemie capillari misurate e scaricate tramite reflattometro ed i parametri di variabilità glicemica (media, deviazione standard, coefficiente di variazione, indice J, LBG1, HBG1, percentuale di valori superiori a 180 mg/dl, percentuale di valori inferiori a 70 mg/dl e a 54 mg/dl).

Ogni paziente del gruppo D, prima di iniziare ad utilizzare il software DID, ha ricevuto dal personale sanitario una adeguata istruzione sul funzionamento dello stesso: come inserire le glicemie, selezionare gli alimenti assunti e la loro porzionatura, procedere con il calcolo della dose insulinica da somministrare, inviare i dati al medico di riferimento. Inoltre ogni paziente ha preso parte ad un incontro di gruppo con la dietista per ricevere le informazioni basilari sui principi di una sana alimentazione, sulla stima della porzione e sul calcolo dei CHO. Una delle cose più importanti per ottenere beneficio dal sistema DID è il frequente controllo della glicemia capillare; pertanto a ogni paziente è stato richiesto di effettuare almeno 4 controlli glicemici giornalieri. Tali misurazioni sono state scaricate ed utilizzate per calcolare i parametri di variabilità glicemica. Inoltre ai pazienti che utilizzavano il sistema DID è stata richiesta una precisa registrazione delle glicemie rilevate e degli alimenti assunti, nonché l'invio dei dati al diabetologo una volta a settimana. Ogni paziente del braccio D ha avuto la possibilità di un contatto diretto tramite web con il diabetologo di riferimento per eventuali problemi relativi alla gestione del diabete o all'utilizzo del sistema DID.

I pazienti randomizzati al gruppo C hanno partecipato ad un incontro di gruppo sui principi della sana alimentazione, ma senza essere istruiti sul calcolo dei carboidrati e senza utilizzare un sistema di telemedicina; a questi veniva parimenti chiesto un autocontrollo glicemico con almeno 3-4 controlli al giorno. I pazienti del gruppo C potevano contattare telefonicamente il diabetologo di riferimento se necessario, come facevano precedentemente.

L'HbA1c è stata misurata c/o il laboratorio del nostro centro diabetologico, secondo metodica standardizzata in HPLC (limite superiore del range di normalità per i non diabetici 5.9%). Il BMI è stato calcolato come peso in kg/altezza in cm<sup>2</sup>; la misurazione del peso e dell'altezza sono state effettuate rispettivamente con bi-

lancia meccanica e stadiometro di Harpenden. La dose di insulina somministrata è stata registrata nei pazienti in terapia con CSII come valore medio delle posologie registrate nella memoria del microinfusore nei 14 giorni precedenti la visita ambulatoriale; nei pazienti in terapia con MDI, sulla base di quanto riferito dai pazienti. La variabilità glicemica, ricavata dalle glicemie misurate dal refllettometro, è stata espressa come:

- media (M), che rappresenta una misura grezza della variabilità;
- deviazione standard (SD), che è considerata adeguata se è pari alla M/2;
- indice J, che indica un controllo ideale se è  $10 \leq J < 20$ , un buon controllo se  $20 \leq J < 30$  ed un controllo scadente se  $J > 40$ ;
- coefficiente di variazione o CV, che è il rapporto tra SD ed M;
- percentuale di valori superiori a 180 mg/dl;
- percentuale di valori inferiori a 70 mg/dl e a 54 mg/dl;
- LBGI (Low Blood glyceic index), che rappresenta la frequenza ed estensione delle misurazioni basse, dunque il rischio di andare incontro ad ipoglicemia; tale rischio è minimo se  $LBGI \leq 1.1$ , basso se tra 1.1 e 2.5, moderato se tra 2.5 e 10, alto se  $> 5$ ;
- HBGI (High Blood glyceic index), che rappresenta la frequenza ed estensione delle misurazioni elevate, dunque il rischio di andare incontro ad iperglicemia; tale rischio è minimo se  $HBGI \leq 5.5$ , basso se tra 5.5 e 10, moderato se tra 10 e 15, alto se  $> 15$ ;
- MAGE, che è la media delle escursioni glicemiche giornaliere che eccedono la SD misurata nelle 24 ore; valuta la variabilità intragiornaliera.

Per la valutazione della qualità della vita abbiamo scelto di utilizzare un questionario specifico per gli adolescenti con diabete: il DSQOL-Y (Diabetic Specific Quality of Life-Youth). Tale questionario è uno strumento disegnato appositamente per la valutazione della qualità della vita nei pazienti con diabete tipo 1 in età adolescenziale (inferiore ai 18 anni). Il questionario comprende 52 domande che coprono 4 aree: impatto del diabete (23 items), preoccupazioni per il futuro legate al diabete (11 items), soddisfazione della vita (17 items) e percezione dello stato di salute (1 item). Le risposte sono espresse su scala di Likert a 5 punti, tranne per la domanda relativa alla percezione dello stato di salute in cui il punteggio è 0-4; uno score più basso indica una migliore qualità di vita<sup>(12)</sup>. La versione italiana è stata validata in uno studio precedente<sup>(13)</sup>. Lo studio è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki, con le leggi italiane e con gli standard di Good Clinical Practice. Il presente studio ha offerto ad ogni paziente le stesse opportunità in termini di trattamento ed educazione ed è stato approvato dal comitato etico della nostra azienda ospedaliera (ARNAS Garibaldi, Catania).

## Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti sono riportate come valori medi delle variabili continue, presentati come media e deviazione standard. Tali dati sono stati comparati utilizzando il t-test di Student per dati appaiati per il confronto pre-post all'interno dello stesso gruppo. Le differenze pre-post fra i due gruppi sono state confrontate tramite t-test di Student per dati non appaiati. È stata inoltre condotta, per il gruppo D un'analisi di regressione lineare per valutare la correlazione tra riduzione dell'emoglobina glicata e utilizzo del sistema DID, valutato come numero di consigli boli ricevuti. Per l'esecuzione dell'analisi statistica è stato utilizzato il software StatView for Windows SAS Institute Inc. version 5.0.1..

## Risultati

22 pazienti di età media  $14.3 \pm 2.9$  anni ed aventi durata del DM di  $5.6 \pm 4.1$  anni hanno partecipato allo studio; l'HbA1c media all'inizio dello studio era  $8.3 \pm 0.8\%$  (range 7.1-10.1%). Il gruppo D è costituito da 5 femmine e 6 maschi, di età  $13.5 \pm 3.1$  anni con durata del DM  $5.5 \pm 4.3$  anni, 3 in terapia con CSII e 8 in terapia con MDI. L' HbA1c media del gruppo D era  $8.4 \pm 0.9\%$  (range 7.1-10.1%) all'inizio dello studio.

Il gruppo C è costituito da 6 femmine e 5 maschi, 3 in terapia con CSII e 8 in terapia con MDI, aventi durata del DM  $5.7 \pm 4.1$  anni, di età  $15 \pm 2.6$  anni, con HbA1c media di  $8.1 \pm 0.7\%$  (range 7.1-10.1%) all'inizio dello studio. La Tabella 1 mostra le caratteristiche dei pazienti arruolati, che hanno effettivamente preso parte allo

**Tabella 1.** Caratteristiche dei pazienti che hanno partecipato allo studio, come gruppo intero e secondo la randomizzazione nei due gruppi C e D. Le minime differenze relative alle caratteristiche dei due gruppi non sono statisticamente significative.

Caratteristiche della casistica all'inizio dello studio			
	Intero	Gruppo D	Gruppo C
Sesso (M:F)	10:10	6:4	4:6
Età (anni)	$14.4 \pm 2.7$	$14.0 \pm 2.9$	$14.7 \pm 2.5$
Durata del diabete (anni)	$5.8 \pm 4.2$	$5.5 \pm 4.5$	$6.1 \pm 4.0$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$22.1 \pm 3.3$	$21.6 \pm 3.7$	$22.6 \pm 3.0$
HbA1c (HPLC)	$8.3 \pm 0.8$	$8.5 \pm 0.9$	$8.1 \pm 0.7$
Insulina giornaliera totale (U/Kg)	$1.0 \pm 0.3$	$0.94 \pm 0.2$	$1.07 \pm 0.2$
Insulina giornaliera basale (U/Kg)	$0.44 \pm 0.1$	$0.46 \pm 0.1$	$0.43 \pm 0.1$
Insulina giornaliera boli (U/kg)	$0.67 \pm 0.4$	$0.48 \pm 0.2$	$0.64 \pm 0.2$
QOL (punteggio globale)	$48.2 \pm 20.6$	$50 \pm 24.2$	$46.4 \pm 18.7$

studio, come gruppo intero e secondo la randomizzazione nei due gruppi sopradetti. Le minime differenze relative alle caratteristiche dei due gruppi ed a tutte le variabili prese in considerazione all'inizio dello studio non sono risultate statisticamente significative.

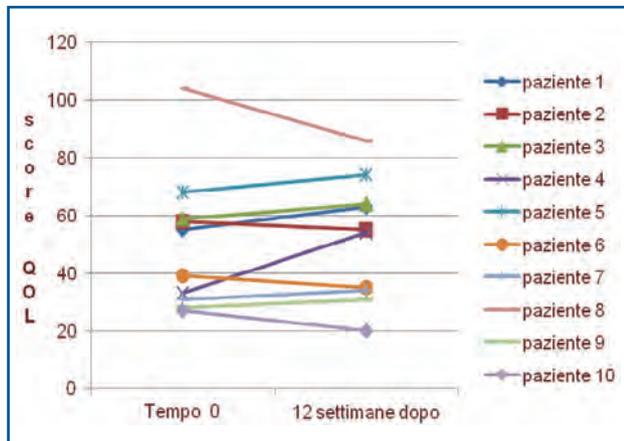


Figura 1. Modifiche dello score totale della qualità della vita nel gruppo D prima e dopo 12 settimane.

Nel gruppo D non si è osservata alcuna modifica significativa nei parametri di qualità della vita sia come score totale che relativamente alle aree prese in considerazione dal test utilizzato (QOL score totale pre-  $50.1 \pm 24.1$ , range 27-104 vs post  $51.6 \pm 21.1$ , range 20-86; NS). La figura 1 mostra le modifiche dello score totale della qualità della vita per ciascuno dei pazienti del gruppo D. Relativamente agli indici di variabilità glicemica, nel gruppo D, non si è avuta alcuna modifica statisticamente significativa; si è avuta una riduzione non significativa del CV, delle glicemie post-prandiali, della percentuale di glicemie al di sotto di 70 mg/dl ed al di sotto di 54 mg/dl. È stato registrato un incremento non significativo della percentuale di glicemie al di sopra di 180 mg/dl e dell'indice J. Si possono considerare sostanzialmente immutate media, SD, MAGE e media delle glicemie a digiuno. Il rischio di ipoglicemia resta minimo così come moderato resta il rischio di iperglicemia (vedi tabella 2).

Relativamente ai parametri auxologici, nel gruppo D, si ha un lieve e non significativo incremento del BMI (pre-  $21.64 \pm 3.68$  vs post-  $22.14 \pm 3.53$ , NS).

La posologia insulinica, come insulina totale/kg/die e nelle sue frazioni boli e basale, resta immutata nel gruppo D (dose insulinica totale/kg/die pre- 0.94 vs post- 0.96, NS).

Nel gruppo D si è avuta una riduzione dello 0.1% dell'emoglobina glicata (pre-  $8.5 \pm 0.9$ , range 7.2-10.1 vs post-  $8.4 \pm 0.9$ , range 6.8-10.0 %). La figura 2 mostra l'andamento dell'HbA1c nei 10 pazienti del gruppo D. La riduzione dell'emoglobina glicata risulta correlata, seppur non significativamente, all'utilizzo del sistema DID, risultando valori più bassi di emoglobina glicata ed una maggiore riduzione della stessa nei soggetti che avevano maggiormente utilizzato il sistema DID, valutato come numero totale di consigli boli effettuati.

Tabella 2. Parametri di variabilità glicemica nei 2 gruppi, prima e dopo 12 settimane dall'inizio dello studio. I risultati sono espressi come valori medi. \*Risulta significativo l'incremento della deviazione standard delle glicemie nel gruppo C.

	Gruppo D			Gruppo C		
	pre	post	p	pre	post	p
Glicemia (mg/dl)	185,9	200,6	0,2	189,9	183,3	0,5
SD (mg/dl)	84,8	85,6	0,8	85,2	96,0	*0,04
CV(%)	46,1	43,7	0,4	46,7	50,5	0,08
J	74,1	83,5	0,2	72,4	84,3	0,2
Glicemie > 180mg/dl (%)	48,5	54,7	0,2	49,4	49,1	0,9
< 70mg/dl (%)	7,9	6,0	0,4	8,9	10,1	0,7
< 54 mg/dl (%)	2,7	0,8	0,1	2,9	0,8	0,2
MAGE	245,2	246,2	0,9	243,6	275,5	0,08
LBGI	1,1	1,1	0,9	1,8	1,8	0,9
HBGI	13,3	14,9	0,3	12,8	14,0	0,4
Glicemia media a digiuno (mg/dl)	206,8	208,7	0,9	195,3	175,8	0,2
Glicemia media post-Pranzo (mg/dl)	190,3	181,2	0,8	144,6	154,0	0,7
Glicemia media post-Cena (mg/dl)	183,1	174,4	0,9	174,6	200,4	0,5

globina glicata ed una maggiore riduzione della stessa nei soggetti che avevano maggiormente utilizzato il sistema DID, valutato come numero totale di consigli boli effettuati.

Nel gruppo C non si è osservata alcuna modifica significativa nei parametri di qualità della vita sia

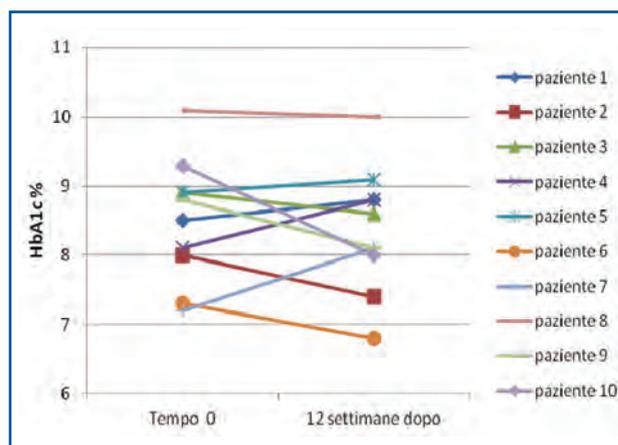


Figura 2. Valori di HbA1c prima e dopo 12 settimane dall'inizio dello studio nei pazienti del gruppo D.

come score totale che relativamente alle aree prese in considerazione dal test utilizzato (QOL score totale pre-  $46.4 \pm 18.8$ , range 17-67 vs post-  $43.9 \pm 17.3$ , range 21-68; NS). La figura 3 mostra le modifiche dello score totale della qualità della vita per ciascuno dei pazienti del gruppo C. Relativamente agli indici di variabilità glicemica nel gruppo C si è avuto un incremento statisticamente significativo della SD ed ai limiti della significatività di CV e MAGE. Si è osservato un incremento non significativo dell'indice J e delle glicemie post-prandiali. Si possono considerare sostanzialmente immoificate media, percentuale di glicemie al di sopra di 180 mg/dl ed al di sotto di 70 mg/dl. Il rischio di ipoglicemia resta basso così come moderato resta il rischio di iperglicemia. Si è osservata una riduzione non significativa della media delle glicemie a digiuno e della percentuale di valori glicemici al di sotto di 54 mg/dl (vedi tabella 2).

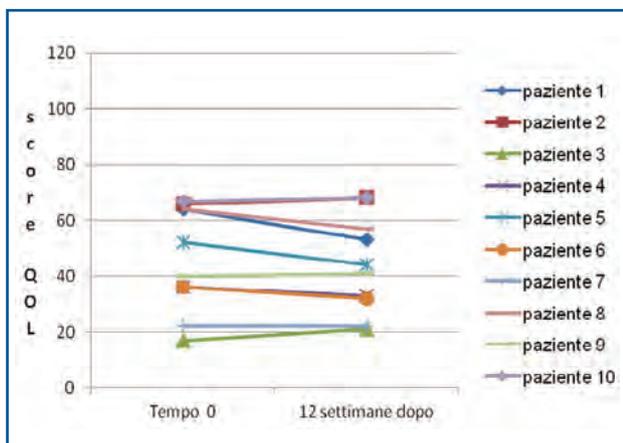


Figura 3. Modifiche dello score totale della qualità della vita nel gruppo C prima e dopo 12 settimane.

Nel gruppo C il BMI non si è modificato (pre-  $22.61 \pm 3.04$  vs post-  $22.86 \pm 2.83$ ; NS).

La posologia insulinica come insulina totale/kg/die e nelle sue frazioni boli e basale resta immoificata nel gruppo C (dose insulinica totale/kg/die pre- 1.07 vs post- 1.03; NS).

Nel gruppo C si è avuta una riduzione dello 0.1% dell'emoglobina glicata (pre-  $8.1 \pm 0.7$ , range 7.2-9.8 vs post-  $8.0 \pm 0.5$ , range 7.4-8.8; NS). La figura 4 mostra l'andamento dell'HbA1c nei 10 pazienti del gruppo C.

Il confronto tra i due gruppi relativamente a qualità della vita, posologia insulinica, BMI ed HbA1c al termine dello studio non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa. Relativamente ai parametri di variabilità glicemica il confronto tra i due gruppi ha evidenziato un'unica differenza significativa nel coefficiente di variazione che risulta essere significativamente inferiore nel gruppo D (Gruppo D 43.7 vs Gruppo C 50.5,  $P = 0.03$ ) (Tabella 3).

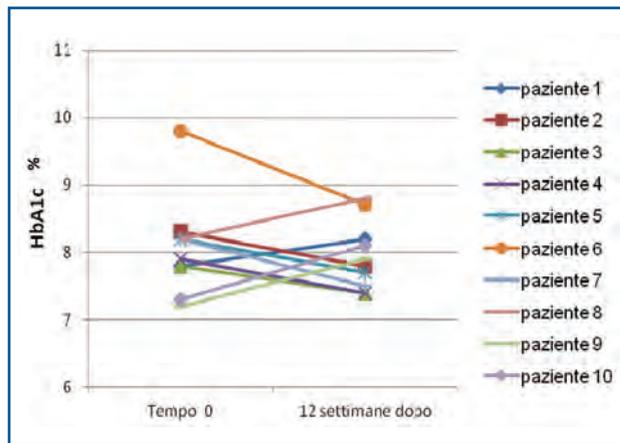


Figura 4. Andamento dell'HbA1c nei pazienti del gruppo C prima e dopo 12 settimane.

Tabella 3. Confronto tra i due gruppi relativamente ai parametri di variabilità glicemica sia prima che dopo 12 settimane dall'inizio dello studio. I risultati sono espressi come valori medi.

	pre			post		
	Pre D	Pre C	p	Post D	Post C	p
Glicemia (mg/dl)	185,9	189,9	0,8	200,6	183,3	0,2
SD (mg/dl)	84,8	85,2	0,9	85,6	96,0	0,2
CV (%)	46,1	46,7	0,9	43,7	50,5	*0,03
J	74,1	72,4	0,8	83,5	84,3	0,9
Glicemia > 180mg/dl (%)	48,5	49,4	0,8	54,7	49,1	0,4
< 70mg/dl (%)	7,9	8,9	0,7	6,0	10,1	0,2
<54 mg/dl (%)	2,7	2,9	0,9	0,8	0,8	0,9
MAGE	245,2	243,6	0,9	246,2	275,5	0,2
LBGI	1,1	1,8	0,2	1,1	1,8	0,3
HBGI	13,3	12,8	0,7	14,9	14,0	0,7
Glicemia a digiuno (mg/dl)	206,8	195,3	0,4	208,7	175,8	0,2
Glicemia post-pranzo (mg/dl)	190,3	144,6	0,2	181,2	154,0	0,4
Glicemia post-cena (mg/dl)	183,1	174,6	0,7	174,4	200,4	0,4

\*Risulta statisticamente significativa la differenza tra il gruppo D ed il gruppo C relativamente al CV, 12 settimane dopo l'inizio dello studio.

## Conclusioni

Il sistema DID sembra essere un ausilio nella pratica clinica quotidiana dei pazienti con DM1. Facilita la raccolta e registrazione di dati importanti migliorando lo scambio di informazioni tra paziente e medico. Studi precedenti hanno mostrato l'accettabilità, l'applicabilità e l'efficacia di tale software in termini di miglioramento

della variabilità glicemica e dello score di qualità della vita in adulti con DM1<sup>(8,11)</sup>. Relativamente al compenso glicemico, uno studio multicentrico randomizzato ha dimostrato la non inferiorità del sistema DID rispetto ad un intervento tradizionale di educazione al CHO counting (HbA1c -0.5% vs terapia standard) con minore tempo speso per il percorso educativo e con una maggiore soddisfazione dei pazienti per il trattamento.

Il nostro studio rappresenta il primo tentativo di valutazione del sistema DID in età adolescenziale e pre-adolescenziale. Rappresenta uno studio pilota volto alla valutazione dell'applicabilità e dell'efficacia del sistema DID sia dal punto di vista del compenso glicometabolico che dal punto di vista della qualità della vita e dei parametri auxologici. Nel nostro studio l'utilizzo di tale software non ha mostrato una superiorità rispetto alla terapia tradizionale in termini di miglioramento degli outcome prefissati (emoglobina glicata, variabilità glicemica e qualità della vita). Nei nostri pazienti tale sistema sembra però ridurre le escursioni glicemiche, senza variazione della dose di insulina. Abbiamo notato una tendenza alla riduzione dell'emoglobina glicata e delle glicemie medie dopo i pasti, senza avere un incremento del rischio di ipoglicemia, anzi con una riduzione della percentuale di valori al di sotto di 54 mg/dl. L'utilizzo del software DID ed il calcolo dei carboidrati non ha condotto ad un incremento ponderale e/o ad un aumento della dose di insulina praticata o dei boli somministrati, come suggerito da precedenti trial<sup>(14,15)</sup>. Pertanto il calcolo dei carboidrati e l'utilizzo di ausili elettronici non è necessariamente il lasciapassare verso un'alimentazione libera ed incontrollata, se si accompagna ad un'educazione di base sui principi della sana alimentazione. Nonostante non sia stata fatta una misurazione standardizzata, il tempo speso per l'educazione dei pazienti all'utilizzo del DID non sembra essere inferiore rispetto al tempo normalmente dedicato all'educazione alimentare, come invece riportato in uno studio precedente<sup>(11)</sup>.

Questi risultati necessitano di un'attenta riflessione. La classe di età dei pazienti che hanno preso parte a questo studio è nota essere una delle età più difficili per quanto riguarda l'aderenza alla terapia, il compenso glicemico e la gestione del diabete. Nel nostro studio è emersa una certa difficoltà nel coinvolgimento dei pazienti: 30 ragazzi hanno rifiutato di prendere parte allo studio; due hanno interrotto la loro partecipazione in fase iniziale; 2/10 pazienti del gruppo D non hanno inviato i dati settimanalmente come richiesto, per difficoltà tecniche legate all'uso del software e gestionali legate alle loro abitudini di vita; il numero di consigli sul bolo insulinico (dunque pasti e/o valori glicemici) inseriti nel sistema DID è risultato molto variabile con una media di 183.7 consigli nel corso dello studio (media di 2 consigli/die) con un massimo di 343 (media di 4 al giorno) ed un minimo di 17, mostrando ampie

differenze nell'utilizzo del software da parte dei partecipanti; infatti 2 partecipanti hanno utilizzato il DID poco più di una volta a settimana, nonostante le raccomandazioni. Alla fine dello studio 6/10 pazienti hanno espresso la volontà di continuare ad utilizzare il sistema DID, in quanto soddisfatti delle funzioni dello stesso. Questi ragazzi, che sono quelli che hanno maggiormente utilizzato lo strumento, ritengono lo stesso un aiuto nella gestione quotidiana dell'alimentazione e della terapia insulinica. Un limite alla diffusione del software DID ci è sembrato essere il fatto che è, in atto, un App scaricabile solo su sistemi Apple, e che è necessaria la connessione internet per lo scambio di informazioni. Seppure ai giorni d'oggi questi due elementi sembrano essere ampiamente diffusi, altrettanto non abbiamo riscontrato tra i pazienti del nostro bacino di utenza. I due gruppi di pazienti presi in considerazione (pure se non è stata fatta una precisa valutazione) avevano un estrazione sociale varia e quindi lo stato socio-economico non sembra aver influenzato in modo incisivo i risultati dello studio.

Non si sono osservate differenze nei risultati tra i pazienti in terapia con MDI e quelli in terapia con CSII e tra quelli più piccoli (9-12 anni) e quelli più grandi (13-17 anni). La familiarità con tecnologie quali il microinfusore e le sue funzioni avanzate non sembra avere avuto in questo caso un peso nell'utilizzo del sistema DID né nei risultati raggiunti. Il possibile ruolo svolto dai genitori nella fascia di età 9-12 anni non sembra avere influenzato la frequenza e la modalità di utilizzo del sistema DID né gli outcome considerati. Come suggerito dalla correlazione tra utilizzo del sistema DID e valori di glicata alla fine del periodo di follow-up, è probabile che solo nel caso di un ottimale utilizzo del software con l'inserimento di tutti i pasti e di tutti i valori glicemici misurati, e con l'utilizzo pieno delle funzioni del calcolatore, vi sia una reale e significativa efficacia in termini di compenso glicemico. Si potrebbe quindi supporre l'esistenza di una soglia, come numero di glicemie misurate e di pasti inseriti, necessaria per avere risultati tangibili. Un'altra motivazione, che potrebbe spiegare i risultati osservati nel nostro studio, è la brevità del tempo preso in considerazione. Dodici settimane potrebbero essere un tempo troppo breve per ottenere un miglioramento della qualità della vita e del compenso glicemico; alcuni ragazzi potrebbero necessitare di un tempo maggiore per prendere confidenza con il calcolo dei carboidrati e con le funzioni dello strumento. È probabile che il software DID sia utile ed efficace in pazienti selezionati e motivati, che effettuano frequenti controlli glicemici e con una buona accettazione della patologia, tale da permettere un uso appropriato di questo sistema, che richiede necessariamente un automonitoraggio assiduo e consapevole.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mulcahy K, Maryniuk M, Peeples M, Peyrot M, Tomky D, Weaver T, Yarborough P. Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ*; 29: 768-784, 2003.
2. Congresso GISED 2003. L'educazione terapeutica della persona con diabete, dall'analisi di esperienze ed evidenza: un nuovo stimolo al cambiamento. Pacini Editore Pisa 2004. [http://www.modusonline.it/files/058\\_leducazione\\_terapeutica\\_n.pdf](http://www.modusonline.it/files/058_leducazione_terapeutica_n.pdf)
3. 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](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf)
4. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*; 325:746, 2002.
5. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt D. Flexible Insulin Therapy With Glargine Insulin Improved Glycemic Control and Reduced Severe Hypoglycemia Among Preschool-Aged Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*; 115(5): 1320-1324, 2005.
6. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen T, Birtha G, Kirsten N. Use of an Automated Bolus Calculator in MDI-Treated Type 1 Diabetes The BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care* 35:984-990, 2012.
7. Laurenzi A, Bolla A, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, Saibene A, Bosi E, Scavini M. Effects of Carbohydrate Counting on Glucose Control and Quality of Life Over 24 Weeks in Adult Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion A randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care* 34: 823-827, 2011.
8. Galetta M, Clementi L, Meloncelli L, Santangelo M, Giostra N, Rossi M, Nicolucci A, Pellegrini F, Horwitz D, Vespasiani G. Il diario interattivo per il diabete (DID): un nuovo sistema di telemedicina e supporto decisionale per l'autogestione terapeutica nel diabete tipo I. *G It Diabetol Metab*. 28: 200-204, 2008.
9. Manuale Utente DID Diario Interattivo per il Diabete Fascicolo Tecnico DID – Allegato 3 Rev.4 del 15/06/201110. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Marelli G, Dal Pos M, Galetta M, Horwitz D, Vespasiani G. Interactive diary for diabetes: A useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 11(1): 19-24, 2009.
11. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia F, Kerr D, Ceriello A, De La Questa Mayor C, Pellegrini F, Horwitz D, Vespasiani G. Diabetes Interactive Diary: A New Telemedicine System Enabling Flexible Diet and Insulin Therapy While Improving Quality of Life An open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*. 33 (1): 109-115, 2010.
12. Ingersoll GM, Marrero DG: A modified quality of life measure for youths: psychometric properties. *Diabetes Educator*. 17: 114-118, 1991.
13. Hoey H. et al for the Hvidovre study group on childhood diabetes. Good Metabolic Control Is Associated With Better Quality of Life in 2,101 Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*; 24: 1923-1928, 2001.
14. Dias V, Pandini J, Nunes R, Sperandei LM, Portella E, Cobas R, Gomes M. Effect of the carbohydrate counting method on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2:54, 2010.
15. Metha S, Haynie D, Higgins L, Bucey N, Rover A, Volkening L, Nansei T, Laffei L. Emphasis on Carbohydrates May Negatively Influence Dietary Patterns in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 32: 1014-1016, 2009.



## Registro delle ipoglicemie severe in pronto soccorso: studio osservazionale sugli accessi del 2012 dei pazienti diabetici



A. Agliodoro<sup>1</sup>, P. Colangelo<sup>2</sup>, P. Landa<sup>3</sup>, M. Patrone<sup>1</sup>, A. Rollero<sup>4</sup>, R. Guido<sup>1</sup>, L. Beringheli<sup>4</sup>, A. Corsi<sup>1</sup>  
a.agliodoro@yahoo.it alberto.agliodoro@asl3.liguria.it

<sup>1</sup> SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genovese; <sup>2</sup> Servizio Informativo Automatizzato "Villa Scassi" ASL 3 Genovese; <sup>3</sup> Dipartimento di Economia DIEC - Università degli Studi di Genova; <sup>4</sup> Pronto Soccorso DEA "Villa Scassi" ASL 3 Genovese

**Parole chiave:** Ipoglicemia severa, Inadeguatezza della terapia ipoglicemizzante, Ospedalizzazione, Comorbidità, Effetti sociali ed economici

**Key words:** Severe Hypoglycaemia, Inadequacy of hypoglycaemic medications, Hospitalization, Comorbidity, Social and economic Effects

Il Giornale di AMD, 2013;16:433-438

### Riassunto

**Premessa.** L'ipoglicemia rappresenta una complicanza diffusa nel Diabete Mellito (DM). In entrambe le forme di DM il rischio ipoglicemico dipende da vari fattori. Tra di essi gioca un ruolo fondamentale l'inadeguatezza della terapia ipoglicemizzante, sia con ipoglicemizzanti orali (OADs), sia con insulina. L'ipoglicemia grave ha un importante impatto clinico-assistenziale ma anche sociale ed economico, con prognosi talvolta severa, in particolare nei soggetti con DMT2, poiché generalmente di età più avanzata e affetti da comorbidità.

**Scopo.** L'obiettivo primario di questo studio è registrare il numero di accessi per Ipoglicemia Severa presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012 e analizzare la casistica stratificata per età, sesso, tipo di diabete, terapia ipoglicemizzante ed eventuale necessità di ricovero ospedaliero.

**Materiali e metodi.** Si tratta di uno studio spontaneo retrospettivo monocentrico per valutare il numero di accessi in PS con diagnosi di ipoglicemia e il numero di eventi ipoglicemici gravi. Sono stati inseriti nell'analisi i soggetti afferenti in PS e registrati con il codice ICD-9 250.8 (Ipoglicemia diabetica, shock ipoglicemico in paziente diabetico con altre complicazioni specificate) e con altri codici spesso erroneamente utilizzati: 251.0 (Coma ipoglicemico in paziente non diabetico), 251.1 (Ipoglicemia, senza coma, da inappropriata secrezione endogena di insulina in soggetto non diabetico), 962.3 (Coma ipoglicemico dovuto ad avvelenamento da insulina e/o antidiabetici orali), 250.3 (Coma ipoglicemico come diagnosi secondaria), V58.67 (codice aggiuntivo per l'utilizzo di insulina a lungo termine).

**Risultati.** Nell'anno 2012 sono stati registrati 124 casi di ipoglicemia severa su un totale di 42.175 accessi in PS, di cui 694 per Diabete. Il 70,2% dei soggetti che accedono in PS per ipoglicemia severa viene ospedalizzato e la maggior parte di essi

(43,6%) viene ricoverata in reparti subintensivi (pazienti clinicamente instabili subcritici). Queste percentuali aumentano ulteriormente nei soggetti con DMT2 (rispettivamente 78,2% di ospedalizzazione e 48,5% di ricovero in reparti subintensivi). Oltre 2/3 delle ipoglicemie severe (68,6%) è causato dalle sulfamiluree, che nei pazienti affetti da DMT2 costituisce l'84,1%. L'ipoglicemia severa colpisce soprattutto soggetti anziani (età media 66,7 anni) con DMT2 (81,5%). Uno studio delle comorbidità di questi soggetti mostra la presenza di importanti fattori di rischio CV (Ipertensione, dislipidemia) e in 1/3 dei casi la presenza di un evento CV maggiore (CAD/AOCP AAI 28,7%, IMA/ICTUS 29,7%) con conseguente aumento significativo durante l'evento ipoglicemico del rischio di mortalità.

**Conclusioni.** Le ipoglicemie severe richiedono la necessità di accesso al PS, sono più frequentemente correlate alla terapia con sulfoniluree, colpiscono più spesso soggetti con DMT2 anziani e che spesso presentano comorbidità. Tutto ciò comporta un'elevata percentuale di ospedalizzazione con inevitabile incremento dei costi sanitari.

### Summary

**Introduction.** Hypoglycaemia is a common complication when treating diabetes mellitus (DM). In both T1DM and T2DM hypoglycaemic risk depends on several factors of which inadequacy of hypoglycaemic medications (hypoglycaemic oral drugs and insulin therapy) are major events. Serious hypoglycaemia plays a major clinic-helpful role in DM, often with poor prognosis, especially in elderly T2DM patients with comorbidity.

**Aim.** Aim of the study is to sign up the admission number to the Emergency Department (ER) in 2012 – Villa Scassi Hospital – of diabetic patients with serious hypoglycaemia and to obtain statistical survey about age, gender, diabetes type, hypoglycaemic therapy and hospitalization.

**Materials and methods.** *It is a spontaneous, retrospective, single center study to assess the number and the clinical variables of patients with serious hypoglycaemia admitted in ER. Statistical survey includes patients admitted in ER and recorded such 250.8 ICD-9 code (hypoglycaemia in diabetic patient, hypoglycaemic shock with other well-specified complications) or other wrongly codes often used: 251.0 (hypoglycaemic coma in non diabetic patient); 251.1 (Hypoglycaemia due to inappropriate endogenous insulin secretion in non diabetic patient); 962.3 (hypoglycaemic coma due to insulin or oral hypoglycaemic drugs poisoning); 250.3 (hypoglycaemic coma as secondary diagnostic disease); V58.67 (added code used to define long time insulin therapy).*

**Results.** *In 2012 were signed up 124 serious hypoglycaemia episodes between 42.175 patients admitted in the ER, whose 694 were diabetic patients. 70,2 % of patients admitted in ER with serious hypoglycaemia were hospitalized (43,6% critically ill patients in Intensive Care Unit -ICU-). Between T2DM patients there are higher percentage (78,2% patients hospitalized whose 48,5% in ICU). More than 2/3 of serious hypoglycaemia (68,6%) is due to oral agent sulphonylurea (84,1% in T2DM patients). Serious hypoglycaemia affects especially elderly T2DM patients (81,5% - average: 66,7 years). Additionally, these patients present several CV risk factors such as hypertension and hypercholesterolemia and 1/3 of them have a major CV event (CAD/AOCP 28,7%, MI/STROKE 29,7%): when these conditions are associated to hypoglycaemic event, patients significantly increase the mortality risk.*

**Conclusions.** *Serious hypoglycaemia in T2DM patients need to admit to ER and most frequently are due to sulphonylureas; often are involved T2DM elderly patients with comorbidity, reason why it requires higher percentage of hospitalization increasing finally health cost.*

## Introduzione

L'ipoglicemia costituisce un importante problema nel management della malattia diabetica nonostante i recenti progressi nella terapia del diabete<sup>(1)</sup>.

L'ipoglicemia grave ha un importante impatto clinico-assistenziale, con prognosi talvolta severa, in particolare nei soggetti con DMT2, poiché generalmente di età più avanzata e affetti da comorbidità. Inoltre, l'ipoglicemia severa è causa frequente di ospedalizzazione con inevitabili effetti negativi sociali ed economici<sup>(1,2)</sup>.

Un recente studio condotto negli Stati Uniti sulle ospedalizzazioni causate da eventi avversi da farmaci nella popolazione americana ultra-sessantacinquenne ha dimostrato come insulina e ipoglicemizanti orali sono tra le prime 4 classi di farmaci, complessivamente responsabili di 2/3 di tutte le ospedalizzazioni<sup>(2)</sup>.

Già nel 1995 il DCCT e immediatamente dopo l'UKPDS avevano dimostrato che una terapia intensiva incrementava significativamente il rischio di ipoglicemie rispetto alla terapia convenzionale e le ipoglicemie richiedevano assistenza, comportavano il rischio di

coma, erano frequentemente notturne ed avvenivano durante il sonno (> 50%) e in 1/3 dei casi erano asintomatiche, quando il paziente era sveglio<sup>(3,4)</sup>.

Le ipoglicemie rappresentano quindi una frequente complicanza acuta del diabete correlata al trattamento farmacologico; nei primi anni di terapia l'incidenza è più alta nel DMT1 ed in un anno fino a 1/3 dei soggetti con DMT1 di lunga durata e 1/5 di quelli con DMT2 in terapia insulinica presentano almeno un episodio di ipoglicemia severa<sup>(5,6)</sup>.

Che il rischio di ipoglicemie sia aumentato in presenza di approcci intensivi di controllo metabolico è stato ulteriormente ribadito dai trials più recenti<sup>(7-10)</sup>.

La letteratura degli ultimi anni mostra l'ipoglicemia come un fattore che può potenzialmente contribuire ad aumentare la mortalità CV e generale specie nel paziente anziano e con comorbidità<sup>(11-17)</sup>. Il problema delle ipoglicemie è quindi particolarmente importante nelle fasce di età più avanzata. I dati degli Annali AMD 2010 ci dicono che due terzi dei pazienti con DMT2 ha 65 anni o più<sup>(18)</sup>. La popolazione italiana degli ultrasessantacinquenni è cresciuta di 2 milioni negli ultimi 8 anni, raggiungendo i 12 milioni nel 2010 (20% della popolazione totale), e si prevede che possa raggiungere i 20 milioni nel 2050<sup>(19)</sup>. Questo significa che il numero di anziani con diabete e pluripatologie crescerà sempre più, con enormi ricadute assistenziali.

Dai dati degli Annali AMD 2010 emerge inoltre come un paziente su cinque fra i 65 e i 74 anni e più di uno su tre sopra i 75 anni presentano un GFR <60 ml/min. Fra i pazienti con valori di filtrato glomerulare fra 31 e 60 ml/min, uno su quattro al di sotto dei 65 anni e quasi uno su tre al di sopra dei 75 anni è in trattamento con sulfaniluree. Va, quindi, posto l'accento sul rapporto di causalità tra terapia ipoglicemizante e il rischio di ipoglicemia. Inoltre i pazienti anziani presentano spesso comorbidità, che possono aumentare ulteriormente il rischio di mortalità CV e generale, e inevitabilmente assumono una politerapia: nei pazienti sopra i 65 anni oltre il 40% è trattato con 5 o più farmaci e la situazione rimane analoga anche sopra i 75 anni<sup>(18)</sup>.

Altrettanta attenzione va riservata al management dei pazienti critici ospedalizzati: si raccomandano obiettivi glicemici meno stringenti del passato per ridurre il rischio di ipoglicemie<sup>(20-24)</sup>.

Infine, le ipoglicemie rappresentano una importante causa di costi diretti legati alla necessità di assistenza, agli accessi in pronto soccorso e, nei casi più gravi, ai ricoveri in ospedale. Alcuni recenti studi europei hanno quantificato i costi di un'ospedalizzazione per ipoglicemia severa che oscillano tra 1.300 euro e 3.500 euro per episodio<sup>(25-27)</sup>. Ai costi diretti vanno aggiunti i costi indiretti legati alla perdita della produttività (es.: necessità di lasciare il posto di lavoro il giorno dell'episodio, necessità di rimanere a casa il giorno dopo l'episodio), all'aumento di consumo di risorse (es.: aumento del consumo dell'autocontrollo -SMBG-) e i costi intangi-

bili legati alle modificazioni del benessere psico-sociale (maggiore paura di una futura ipoglicemia, maggiore preoccupazione legata alla malattia, la sintomatologia percepita si accompagna a una minor percezione di efficacia e utilità della cura e ad un peggioramento della qualità di vita percepita)<sup>(28-30)</sup>.

## Scopo del lavoro

Registrare il numero di accessi per Ipoglicemia Severa presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale "Villa Scassi" di Genova nell'anno 2012 e analizzare la casistica stratificata per età, sesso, tipo di diabete, terapia ipoglicemizzante ed eventuale necessità di ricovero ospedaliero prolungato (> 1 giorno). Si assume che tutti i casi analizzati costituiscano casi di ipoglicemia severa poiché trattati in PS e quindi in modo non autonomo da parte del paziente (il paziente non era in grado di autogestirsi) (Figura 1).

## Materiali e metodi

Lo studio è di tipo spontaneo, retrospettivo, monocentrico, disegnato per valutare il numero di accessi in PS con diagnosi di ipoglicemia e il numero di eventi ipoglicemici gravi. Sono stati inseriti nell'analisi i soggetti afferenti in PS e registrati con il codice ICD-9 specifico per ipoglicemia sia altri codici, spesso erroneamente utilizzati:

- 250.8 (Ipoglicemia diabetica, shock ipoglicemico in paziente diabetico con altre complicazioni specificate)
- 251.0 (Coma ipoglicemico in paziente non diabetico),

- 251.1 (Ipoglicemia, senza coma, da inappropriata secrezione endogena di insulina in soggetto non diabetico)
- 962.3 (Coma ipoglicemico dovuto ad avvelenamento da insulina e/o antidiabetici orali), 250.3 (Coma ipoglicemico come diagnosi secondaria)
- V58.67 (codice aggiuntivo per l'utilizzo di insulina a lungo termine).

Per ciascun paziente registrato in PS con i codici suddetti sono stati raccolti in un database i seguenti dati: età, sesso, tipo di diabete, glicemia capillare al momento del primo riscontro di ipoglicemia (a domicilio da parte del familiare e/o guardia medica/118) (Glicemia 1), glicemia capillare all'arrivo in PS (Glicemia 2), glicemia plasmatica dopo 1 ora dal ricovero in PS (Glicemia 3), terapia infusione con glucosata e/o trattamento con glucagone sc, terapia ipoglicemizzante praticata a domicilio: insulino-sensibilizzanti (metformina, pioglitazone), secretagoghi (sulfaniluree, repaglinide), promotori della secrezione insulinica (incretine), insulina (umana lenta, umana rapida, analoghi long acting, analoghi rapidi), presenza accertata di complicanze micro e macroangiopatiche, comorbidità.

I dati vengono presentati come media + DS o in %. Il protocollo è stato comunicato al Comitato Etico locale e tutti i pazienti avevano dato preventivamente consenso informato all'utilizzo dei dati a fini statistici.

## Risultati

Nell'anno 2012 sono stati registrati 124 casi di ipoglicemia severa su un totale di 42.175 accessi in PS e di questi, 694 per Diabete (Tabella 1, Figura 2). L'in-

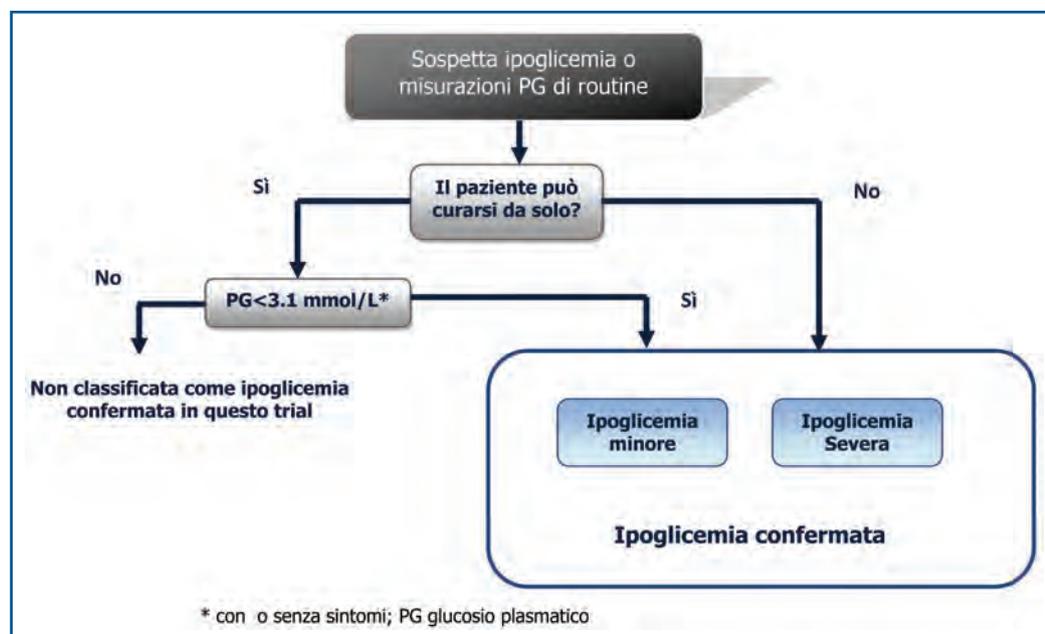


Figura 1. Definizione di Ipoglicemia Severa.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti all'accesso in PS.

Accessi in PS	
Totale accessi (n.)	42.175
Totale pazienti (n.)	41.347
Pazienti diabetici (n.)	694
Eventi ipoglicemici (n.)	124
Diabetici con Ipoglicemia (n. soggetti)	109
Età media (anni, M±DS)	66.7 ± 18.9
Sesso (M/F, %)	52.4/47.6
DM T1/T2 (%)	18.5/81.5
Coma Si/No (%)	26.6/73.4
Glasgow Coma Scale (GCS) <sup>1</sup>	14.8 ± 0.8
SA O <sub>2</sub> %	97.6 ± 1.4
Glicemia 1 (mg/dl)	43.9 ± 8.8
Glicemia 2 (mg/dl)	94.7 ± 34.1
Glicemia 3 (mg/dl)	145.7 ± 54.6
SBP (mm di Hg)	140.5 ± 25.4
DBP (mm di Hg)	74.6 ± 14
FC (bmp)	79.5 ± 13.6

I dati clinici presenti in tabella sono descrittivi dei diabetici con episodi ipoglicemici.

SBP = pressione arteriosa sistolica; DBP = pressione arteriosa diastolica; FC = frequenza cardiaca.

<sup>1</sup> La GCS è una scala di rappresentazione neurologica utilizzata per monitorizzare dell'evoluzione clinica dello stato del paziente in coma. Essa si basa su tre tipi di risposta agli stimoli (oculare, verbale e motoria) e si esprime sinteticamente con un numero che è la somma delle valutazioni di ogni singola funzione. Il massimo punteggio è 15 (Head Injury Classification: Score 1-8=Severe, Score 9-12= Moderate, Score 13-15= Mild)<sup>31,32</sup>.

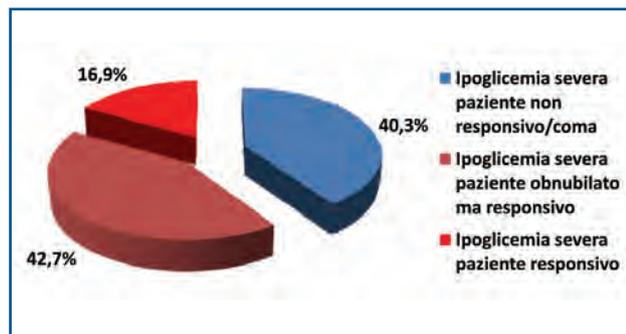


Figura 2. Ipoglicemie: grado di severità.

cidenza di ipoglicemia sul totale degli accessi in PS dei diabetici è stato di 19,1% e 5 soggetti hanno avuto 2 accessi nello stesso anno. Il 70,2% dei soggetti che accedono in PS per ipoglicemia severa viene ospedalizzato

to e la maggior parte di essi (43,6%) viene ricoverata in reparti sub-intensivi (pazienti clinicamente instabili, sub-critici) (Figura 3). Queste percentuali aumentano ulteriormente nei soggetti con DMT2 (rispettivamente 78,2% di ospedalizzazione e 48,5% di ricovero in reparti subintensivi) (Figura 4). Il 68,6% delle ipoglicemie è causato da sulfaniluree, che nei pazienti affetti da DMT2 costituisce l'84,1% (Figura 5). L'ipoglicemia severa colpisce soprattutto soggetti anziani (età media 66.7 + 18.9) con DMT2 (81.5%) con inevitabile incremento dei costi sanitari. La ricerca delle comorbidità di questi soggetti mostra la presenza di importanti fattori di rischio CV (Ipertensione, dislipidemia) e in 1/3 dei casi la presenza di un pregresso evento CV maggiore (CAD/AOCP AaII 28.7%, IMA/ICTUS 29.7%) con conseguente aumento significativo del rischio di mortalità durante l'evento ipoglicemico (Figura 6)<sup>(7,8,13,16)</sup>.

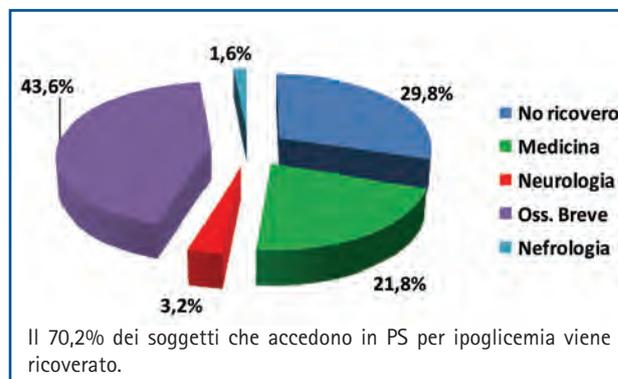


Figura 3. Modalità di ricovero successive all'accesso in PS.

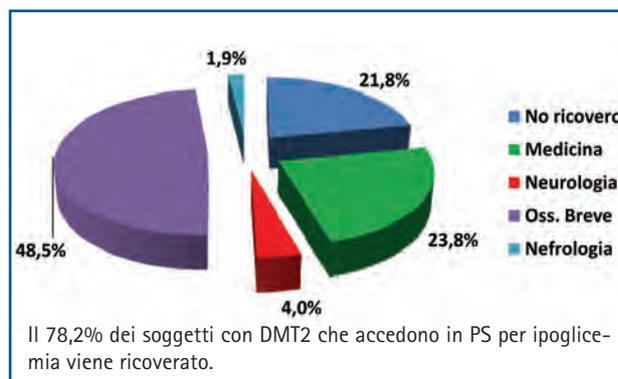


Figura 4. Modalità di ricovero successive all'accesso in PS nel DMT2.

## Conclusioni

Le ipoglicemie severe richiedono la necessità di accesso al PS, sono più frequentemente correlate alla terapia con sulfaniluree, colpiscono più spesso soggetti con DMT2 anziani e che spesso presentano comorbidità. Tutto ciò comporta un'elevata percentuale di ospeda-

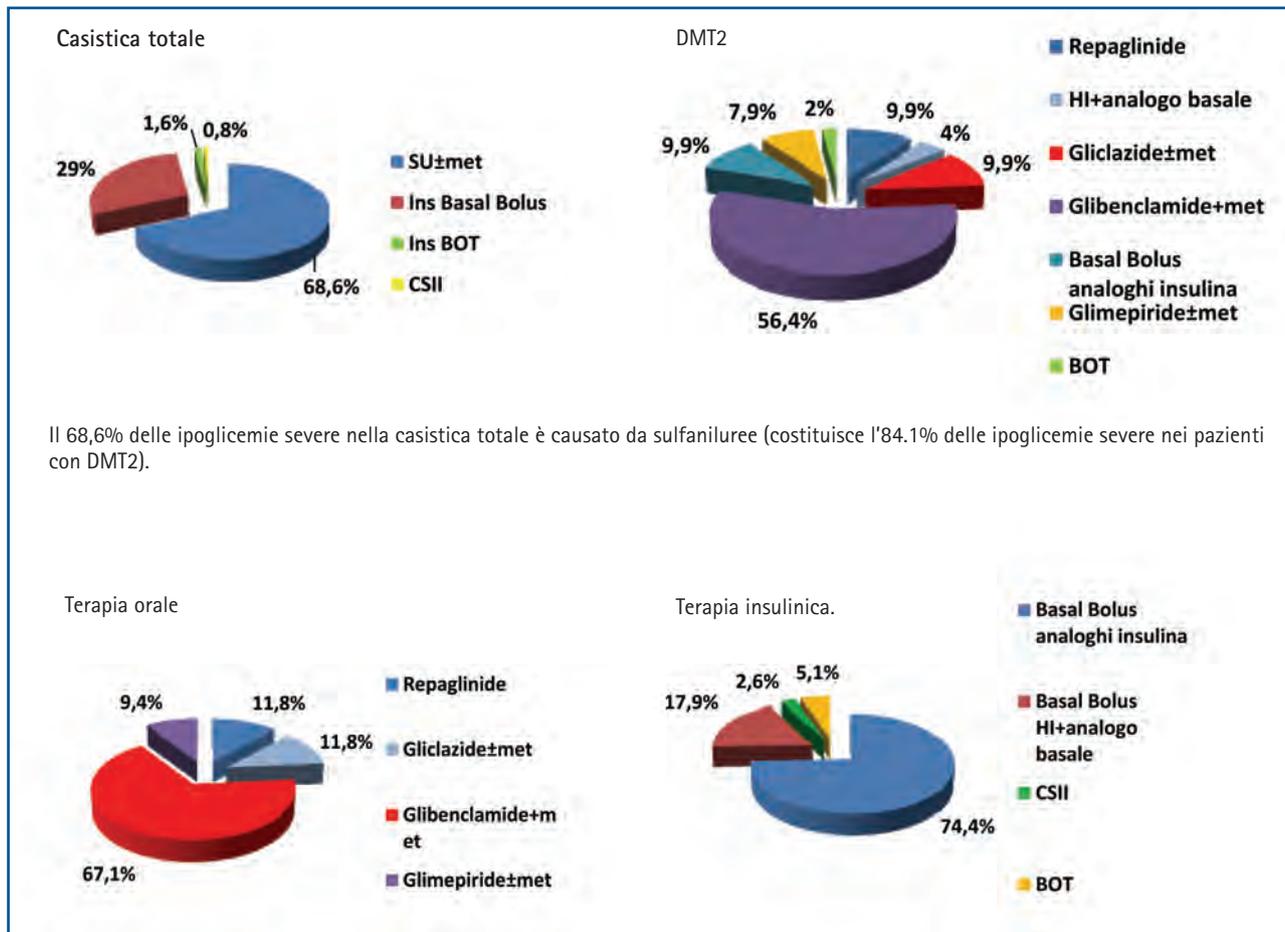


Figura 5. Terapia ipoglicemizzante.

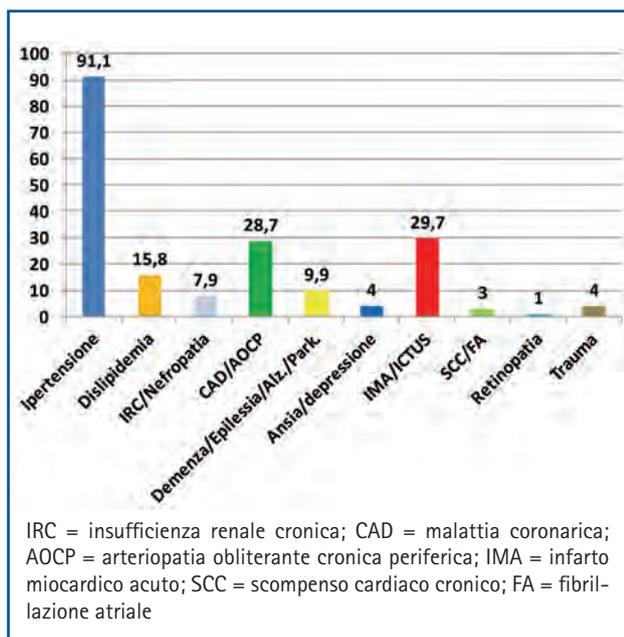


Figura 6. Comorbidità nei pazienti con DMT2 che ricorrono al PS per ipoglicemia.

lizzazione con inevitabile incremento dei costi sanitari.

Le ipoglicemie rappresentano una complicanza frequente, interessano tra il 20 e il 60 % dei pazienti, soprattutto fra le persone in trattamento intensivo nei soggetti anziani/fragili. La minimizzazione del rischio di ipoglicemie severe deve rappresentare una importante priorità nella cura al diabetico di tipo 2 anziano, soprattutto per le importanti ripercussioni sia cliniche che economiche che sociali che ne derivano, migliorando le strategie terapeutiche ponendo nelle scelte farmacologiche maggiore attenzione al rischio di ipoglicemia.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Di Cianni G et al. Emergency hospitalizations for severe hypoglycaemia in patients. Letter to the Editor, Acta Diabetol published on line 26 march 2013.
2. Budnitz DS et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans NEJM 365;21 november 24, 2011.
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Diabetes Care; 18:1415-1427, 1995.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensi-

- ve 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.
- UK Hypoglycaemia Study Group *Diabetologia*. 50:1140-1147, 2007.
  - Ligthelm RJ et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care *J Am Geriatr Soc* 60:1564-1570, 2012.
  - The ACCORD Study Group *NEJM*. 358(24):2545-2559, 2008.
  - Bonds DE et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD Study, *BMJ*. 340:b4909, 2010.
  - The ADVACE Collaborative Group *NEJM*. 358:2560-2572, 2008.
  - Duckworth W et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes (VADT Study) *NEJM*. 360:129-139, 2009.
  - Chow E, Heller S Pathophysiology of the effects of hypoglycemia on the cardiovascular system *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 5, Issue 1: page 3-8, 2012.
  - Commentary (see McCoy et al., p 1897) Severe hypoglycemia predicts mortality in Diabetes *Diabetes Care* Vol 35, september 2012.
  - Foster J et al. Hypoglycemia precipitating prolonged QT interval and myocardial ischemia in a patient with coronary heart disease and renal failure *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 4, Issue 3: page 9-11, 2012.
  - Frier BM Hypoglycemia and cardiovascular outcomes *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 5, Issue 1: page 1-2, 2012.
  - Gruden G et al. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM Complications Study *Diabetes Care* 35:125-127, 2012.
  - Hyllienmark L et al. The interrelationships between electroencephalography, cognition and recurrent severe hypoglycemia in type 1 diabetes *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 4, Issue 3: page 3-8, 2012.
  - McCoy et al. Increased mortality of patients with Diabetes reporting severe hypoglycemia *Diabetes Care* 35:1897-1901, 2012.
  - Annali AMD 2010 <http://www.infodiabetes.it/files/ANALI2010.pdf>.
  - Dati ISTAT 2011 e previsioni al 2050 <http://www.istat.it/it/censimento-popolazione/popolazione-2011> <http://dati.istat.it/?lang=it>.
  - Wiener RS et al. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 300:933-944, 2008.
  - The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283-1297, 2009.
  - Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients The NICE-SUGAR Study Investigators *N Engl J Med* 367:1108-18, 2012.
  - Moghissi ES et al. AAACE and ADA Consensus Statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119-1131, 2009.
  - Nirantharakumar K et al. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized *Diabet. Med.* 29(12): e445-8, 2012.
  - Hammer M et al. Costs of managing severe hypoglycaemia in three european countries *J Medi Economics* 12(4):281-290, 2009.
  - Brito-Sanfiel M et al. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 10(6):649-660, 2010.
  - Liu S et al. Economic burden of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 12(1):47-51, 2012.
  - Leiter LA Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management *Canadian Journal of diabetes* 29(3):186-192, 2005.
  - Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patient with type 2 diabetes mellitus *Diabetic Research and Clinical Practice* (91):363-370, 2011.
  - Chu et al. Cognition, costs of severe hypoglycemia, neuroendocrine response to hypoglycemia, and quality of life *Diabetic Hypoglycemia*, Volume 5, Issue 1: page 17-20, 2012.
  - Teasdale G, Jennett B Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2(7872): 81-4; T. 1974.
  - Teasdale G, Jennett B Assessment and prognosis of coma after head injury *Acta Neurochir (Wien)* 34(1-4): 45-55, 1976.



## Effetti della formulazione idrosolubile di metformina sul compenso glicemico e sulla qualità della vita in pazienti con diabete mellito di tipo 2



G. Derosa<sup>1,2</sup>, A. D'Angelo<sup>1</sup>, A. Bonaventura<sup>1</sup>, L. Bianchi<sup>1</sup>, D. Romano<sup>1</sup>, P. Maffioli<sup>1</sup>  
giuseppe.derosa@unipv.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>2</sup> Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia

**Parole chiave:** Metformina in polvere, Nuova formulazione, Metformina in compresse

**Key words:** Metformin powder, New formulation, Metformin tablets

Il Giornale di AMD, 2013;16:439-443

### Riassunto

**Scopo del lavoro.** Valutare, attraverso l'uso di questionari internazionalmente riconosciuti e validati in lingua italiana, se la nuova formulazione in polvere, idrosolubile, di metformina migliori effettivamente la qualità di vita del paziente diabetico e la sua aderenza al trattamento in uno studio caso-controllo.

**Descrizione sintetica della casistica e dei metodi.** Sono stati arruolati 297 pazienti con diabete mellito di tipo 2, in terapia con metformina nella classica formulazione in compresse e sono stati istruiti ad assumere il medesimo dosaggio di metformina nella nuova formulazione idrosolubile. A ciascun paziente, previa raccolta del consenso informato, sono stati auto-somministrati, al basale e dopo 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine, i seguenti questionari: l'SF-36 Health Survey, il Diabetes Quality Of Life Modified questionnaire (DQOL/Mod) e il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). Sono stati, inoltre, valutati al basale, a 3 e a 6 mesi: indice di massa corporea, glicemia a digiuno (FPG) e post-prandiale (PPG), emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), insulinemia a digiuno (FPI), indice HOMA di insulino-resistenza (HOMA-IR).

**Risultati.** Abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del valore di HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI e HOMA-IR ( $p < 0,05$  per tutti) dopo 6 mesi di assunzione di metformina in bustine rispetto a quella in compresse. I questionari somministrati ai pazienti hanno evidenziato un maggiore indice di gradimento legato all'assunzione di bustine rispetto alla formulazione in compresse, in particolare al questionario DTSQ.

**Conclusioni.** La formulazione in bustine ha dimostrato di aumentare il grado di soddisfazione dei pazienti verso la terapia antidiabetica e di migliorare il grado di compenso glicemico.

### Summary

**Aim of the study.** To evaluate, through the use of internationally recognized and validated in Italian questionnaires,

if the new metformin powder formulation improves the quality of life of diabetic patients and their adherence to treatment in a case/control clinical trial.

**Material and methods.** We enrolled 297 patients with type 2 diabetes mellitus in therapy with metformin in tablets formulation and instructed them to take the same dose of metformin in the new powder formulation. At baseline, and after 6 months since the assumption of metformin powder, each patient answered the following questionnaires: the SF-36 Health Survey, the Diabetes Quality Of Life Modified questionnaire (DQOL/Mod) and the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). We also assessed at baseline, at 3 and 6 months: fasting plasma glucose (FPG) and post-prandial glucose (PPG), glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting plasma insulin (FPI), homeostasis model assessment index of insulin resistance (HOMA-IR).

**Results.** We observed a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI and HOMA-IR ( $p < 0.05$  for all) after 6 months of metformin powder. The DTSQ questionnaire showed a higher level of satisfaction linked to the assumption of metformin powder compared to the tablets formulation.

**Conclusions.** Metformin powder formulation has been shown to increase the degree of patient satisfaction towards the anti-diabetic therapy and to improve the glycemic control.

### Introduzione

Dai dati raccolti dall'ISTAT provenienti da archivi elettronici dei medici di medicina generale e da alcuni studi basati sul consumo di farmaci antidiabetici, emerge che la prevalenza di diabete mellito noto in Italia ha superato ormai il 5%<sup>(1)</sup>. Su base nazionale questo indica che i diabetici noti in Italia sono circa 3 milioni. Nonostante la vasta gamma di farmaci ipoglicemizzanti in commercio, sono ancora molte le persone affette

da diabete mellito la cui glicemia non è adeguatamente controllata e per le quali il rischio di andare incontro a temibili complicanze quali infarto, ictus, insufficienza renale, amputazioni degli arti inferiori, gravi disturbi alla vista, sino alla morte, risulta particolarmente elevato. In Italia, secondo gli Annali 2010 dell'AMD<sup>(2)</sup>, il valore di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) risulta inferiore al 7% solo in un quarto delle persone con diabete di tipo 1 e in meno della metà (44%) di quelle con tipo 2. Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito pubblicati nel 2010<sup>(3)</sup>, la prima terapia per la cura del diabete mellito di tipo 2 e la prevenzione delle sue complicanze consiste nel seguire una dieta a basso indice glicemico e praticare almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. Quando questo non è sufficiente ad ottenere un adeguato controllo glicemico e a raggiungere un adeguato valore di HbA<sub>1c</sub> (<7,0% per soggetti con diabete mellito di lunga durata, <6,5% per soggetti con diabete mellito di recente diagnosi), bisogna ricorrere ad una terapia farmacologica, orale o sottocutanea. In mancanza di controindicazioni (chetoacidosi diabetica, grave insufficienza renale, stato di shock, insufficienza cardiaca, respiratoria o epatica), il farmaco di prima scelta è metformina: le linee guida consigliano di iniziare il trattamento con un dosaggio di 500 mg tre volte al giorno e di titolarlo gradualmente fino ad un dosaggio massimo di 1000 mg tre volte al giorno dopo i pasti principali, a seconda delle necessità del singolo paziente.

Metformina agisce riducendo i livelli plasmatici di glucosio agendo a più livelli: a livello epatico riduce la produzione epatica di glucosio mediante l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi, a livello della muscolatura metformina aumenta la sensibilità insulinica migliorando la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico; a livello intestinale ritarda l'assorbimento del glucosio<sup>(4)</sup>. Per il suo meccanismo d'azione, la metformina riduce l'insulino-resistenza senza aumentare il rischio di ipoglicemie<sup>(5)</sup>. Metformina si dimostra efficace in monoterapia e in associazione con altri ipoglicemizzanti orali quali i secretagoghi<sup>(6)</sup>, i glitazoni<sup>(7,8)</sup>, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4<sup>(9,10)</sup>, gli agonisti del GLP-1<sup>(11)</sup> e l'insulina.

La scelta del farmaco più adatto da utilizzare sulla base delle caratteristiche del paziente è molto importante, in quanto l'aderenza alla terapia farmacologica costituisce un aspetto critico nel trattamento delle patologie croniche, soprattutto in riferimento a particolari popolazioni di pazienti, quali gli anziani o i pazienti in politerapia. Un'adeguata aderenza al trattamento anti-diabetico orale è fondamentale, ma difficile da ottenere, ed esiste la necessità clinica di adottare strategie che aumentino l'aderenza dei pazienti alla terapia antidiabetica orale.

È stato provato che i fattori che influenzano l'aderenza del paziente alla terapia farmacologica sono: la complessità del trattamento, gli eventuali effetti collaterali legati all'assunzione di certi farmaci, come l'aumento di peso o le ipoglicemie, e la disfagia, una patologia la cui prevalenza aumenta con l'età e che nel soggetto anziano può complicare l'assunzione delle compresse.

Il problema della disfagia diventa predominante quando le compresse hanno dimensioni notevoli, come nel caso della compressa di metformina da 1000 mg che ha dimensioni di 19x10 mm.

Per ovviare, almeno in parte, a questi problemi, è stata recentemente resa disponibile una nuova formulazione in polvere di metformina. Questa formulazione, commercializzata da Bruno Farmaceutici, è disponibile in Italia da circa un anno, con il nome di Glucophage Polvere in bustine. La nuova formulazione in polvere si scioglie completamente e in modo rapido in acqua, senza necessità di agitare, fino a formare una soluzione cristallina e ha lo scopo di aumentare l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti.

I dosaggi di metformina in polvere attualmente disponibili sono 500 e 850 mg; il dosaggio in bustine da 850 mg è prescrivibile in fascia A, quindi rimborsabile dal SSN, mentre il dosaggio da 500 mg è prescrivibile in fascia C.

In letteratura, tuttavia, non ci sono studi condotti sui soggetti diabetici volti a verificare se questa nuova formulazione sia effettivamente efficace nel migliorare l'aderenza del paziente alla terapia e il suo grado di soddisfazione verso il trattamento anti-diabetico assunto. Per ovviare a questo, abbiamo progettato uno studio per valutare se la nuova formulazione in polvere di metformina migliori effettivamente la qualità di vita del paziente diabetico e se tale formulazione sia efficace nel migliorare il grado di compenso glicemico.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

Questo studio caso-controllo è stato condotto presso gli Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche della Clinica Medica II, IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto ed è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e i suoi emendamenti. I soggetti arruolabili, sono stati identificati attraverso l'analisi delle cartelle cliniche cartacee e/o computerizzate e i pazienti sono stati contattati personalmente o per telefono. Tutti i pazienti eleggibili hanno dato consenso scritto alla partecipazione allo studio.

### Pazienti

Sono stati arruolati 297 soggetti, di razza caucasica, di età >18 anni, di entrambi i sessi, affetti da diabete mellito di tipo 2 in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e la Società Europea per lo

Studio del Diabete (EASD)<sup>(12)</sup>, in terapia con metformina nella formulazione in compresse al dosaggio di 850 mg due volte al giorno o 850 mg tre volte al giorno.

I pazienti sono stati esclusi se presente una storia di chetoacidosi o retinopatia diabetica instabile o rapidamente progressiva, nefropatia, o neuropatia; alterata funzionalità epatica (definite come livelli di aminotransferasi e/o gamma-glutamilttransferasi più alti del limite massimo di laboratorio [ULN] per sesso ed età), alterata funzionalità renale (definita come livelli di creatinina plasmatica superiori all'ULN per sesso ed età). Sono stati anche esclusi i soggetti con grave anemia, patologie respiratorie ostruttive di grado moderato-severo, o pazienti con gravi accidenti cardiovascolari (CVD) (soggetti in classe NYHA I-IV o con storia di infarto miocardico o ictus 6 mesi prima dell'arruolamento dello studio). Sono anche state escluse donne gravide o in fase di allattamento o potenzialmente fertili che non assumevano un'adeguata contraccezione.

### Dieta ed attività fisica

I pazienti hanno continuato a seguire un adeguato regime dietetico basato sulle raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA)<sup>(13)</sup> che includeva un 50% di calorie provenienti dai carboidrati, il 30% dai grassi (6% saturi), e il 20% dalle proteine, con un massimo di contenuto di colesterolo di 300 mg/die e 35 g/die di fibre. I pazienti non sono stati trattati con vitamine o minerali durante lo studio. I soggetti sono stati anche incoraggiati a proseguire con un'adeguata attività fisica di 20-30 minuti, 3-5 volte a settimana.

### Parametri valutati

Al basale i soggetti sono stati sottoposti ad un inquadramento generale che ha incluso la raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo, la registrazione dei parametri vitali, l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni, la misura dei seguenti parametri: indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita, addome e fianchi, glicemia a digiuno (FPG) e post-prandiale (PPG), HbA<sub>1c</sub>, insulinemia a digiuno (FPI), indice HOMA di insulino-resistenza (HOMA-IR). Tali parametri sono stati, poi, rivalutati, a 3 e a 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine. Inoltre, a ciascun paziente sono stati auto-somministrati, al basale e dopo 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine, i seguenti questionari, validati in lingua italiana, atti a valutare la qualità di vita legata alla patologia e alla terapia anti-diabetica assunta: l'SF-36 Health Survey, il Diabetes Quality Of Life Modified Questionnaire (DQOL/Mod) e il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

Ad eccezione della PPG, i prelievi di sangue sono stati raccolti dopo 12 ore di digiuno, tra le 8 e le 9 del mattino. Il plasma ottenuto è stato addizionato con Na<sub>2</sub>-EDTA, 1 mg/mL, e centrifugato a 3000 g per 15 minuti a 4°C. Immediatamente dopo la centrifugazione, i prelievi di sangue sono stati congelati e conservati a una temperatura di -80°C.

Il BMI è stato calcolato dividendo il peso in chilogrammi per l'altezza espressa in metri al quadrato.

L'HbA<sub>1c</sub> è stata misurata mediante un metodo di cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) (DIAMAT, Bio-Rad, USA; valori normali 4,2-6,2%), con coefficiente di variazione (CsV) intra ed interassay < 2%<sup>(14)</sup>. La glicemia plasmatica è stata analizzata con il metodo della glucosio-ossidasi (GOD/PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germania) con CsV intra ed interassay < 2%<sup>(15)</sup>.

L'insulinemia è stata valutata con un metodo radioimmuno enzimatico (RIA) con l'insulina Phadiaseph (Pharmacia, Uppsala, Sweden) usando un secondo anticorpo per separare la frazione libera e quella legata all'anticorpo (intra- and interassay CsV 4,6 e 7,3%, rispettivamente)<sup>(16)</sup>.

L'indice HOMA-IR è stato calcolato come prodotto della glicemia basale (mmol/l) e i livelli di insulina (μU/ml) diviso 22,5<sup>(17)</sup>.

### Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)

Il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) (Tabella 1) ha lo scopo di valutare il grado di soddisfazione per il trattamento ipoglicemizzante in atto. Il questionario consiste di 8 campi, la somma di sei di questi (campo 1: soddisfazione per il trattamento in atto; campo 4: convenienza del trattamento; campo 5: flessibilità del trattamento; campo 6: comprensione del diabete; campo 7: raccomandazione del proprio trattamento ad altre persone con il diabete e campo 8: continuità del trattamento) rappresenta il grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento con un punteggio che va da 0 (molto insoddisfatto) a 36 (molto soddisfatto). Il campo 2, invece, valuta la frequenza di percezione dell'iperglicemia e il campo 3 la frequenza di percezione dell'ipoglicemia. Tutti i campi sono caratterizzati da un punteggio che va da 0 a 6.

### Analisi statistica

I dati sono presentati come media ± deviazione standard (SD). Il confronto delle variabili quantitative tra i due gruppi è stato effettuato con il test *t* di Student per dati indipendenti. Un *t* test a due code è stato utilizzato per determinare se ci fosse una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda i punteggi ai questionari. Le variabili continue sono state valutate utilizzando l'analisi di varianza per variabili ripetute (ANOVA). Gli effetti dei vari interventi sono stati corretti per i potenziali confondenti utilizzando l'analisi di covarianza (ANCOVA). ANOVA è stata anche utilizzata per valutare la significatività all'interno dei vari gruppi e tra i vari gruppi. La significatività statistica riguardo gli effetti dei vari trattamenti sulle altre variabili è stata determinata usando ANCOVA. I questionari sono stati inclusi nell'analisi se ≥60% delle domande era stato evaso. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software Statistical Package for Social Sciences, versione 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). È stato considerato significativo un livello di significatività di 0,05<sup>(18)</sup>.

**Tabella 1.** Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

Le seguenti domande riguardano il trattamento del suo diabete (includere insulina, compresse e/o dieta) e la sua esperienza delle ultime 2 settimane. Risponda a ogni domanda tracciando un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala							
1. Quanto è soddisfatto/a del suo attuale trattamento?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
2. Recentemente, quando spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo alta?							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
3. Recentemente, quanto spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo bassa?							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
4. Quanto ha trovato agevole/comodo il suo trattamento, nell'ultimo periodo?							
Molto agevole/comodo	6	5	4	3	2	1	Molto disagiata/scomoda
5. Quanto le è sembrato flessibile il suo trattamento nell'ultimo periodo?							
Molto flessibile	6	5	4	3	2	1	Molto rigido
6. Quanto è soddisfatto/a della conoscenza che ha del suo diabete?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
7. Raccomanderebbe la sua forma di trattamento a qualcun altro?							
Sicuramente la raccomanderei	6	5	4	3	2	1	Sicuramente non la raccomanderei
8. Quanto sarebbe soddisfatto/a di continuare con l'attuale forma di trattamento?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto

Per cortesia, si assicuri di aver tracciato un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.

## Risultati

### Parametri antropometrici e metabolici

Dei 297 pazienti arruolati, 294 hanno completato lo studio, tre pazienti sono risultati persi al follow-up. Da una prima analisi dei dati, non abbiamo osservato differenze significative per quanto riguarda la variazione dei parametri antropometrici, mentre abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del valore di HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI e HOMA-IR ( $p < 0,05$  per tutti) dopo 6 mesi di assunzione di metformina in bustine rispetto a quella in compresse (Tabella 2).

**Tabella 2.** Variazione dei principali parametri riguardanti il compenso glico-metabolico e l'insulino-resistenza.

	Comprese		Bustine	
	Basale	3 mesi	3 mesi	6 mesi
N	297	294	294	293
Sesso (M/F)	147/150	146/148	146/147	146/147
Età (anni)	61,4 ± 9,3	-	-	-
Altezza (m)	1,69 ± 0,04	-	-	-
Peso (Kg)	81,5 ± 8,2	81,2 ± 8,0	80,8 ± 7,8	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28,6 ± 2,2	28,5 ± 2,1	28,3 ± 1,9	
Circ. Addome (cm)	93,5 ± 2,9	93,1 ± 2,7	92,8 ± 2,5	
Circ. Vita (cm)	89,2 ± 2,4	88,9 ± 2,2	87,7 ± 1,9	
Circ. Fianchi (cm)	98,7 ± 3,5	98,4 ± 3,3	98,1 ± 3,1	
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,8 ± 0,8	7,5 ± 0,7	7,2 ± 0,5*	
FPG (mg/dl)	128,6 ± 15,4	120,2 ± 11,7	115,5 ± 9,1*	
PPG (mg/dl)	156,1 ± 25,3	148,2 ± 23,6	141,2 ± 20,4*	
FPI (μU/mL)	18,4 ± 4,7	17,9 ± 4,4	17,4 ± 3,9*	
HOMA-IR	5,8 ± 1,8	5,3 ± 1,5	5,0 ± 1,3*	

I dati sono espressi come media ± deviazione standard  
\* $p < 0,05$  vs basale (metformina compresse)

### Questionari

Non ci sono state differenze nel punteggio dell'SF-36 Health Survey e del DQOL/Mod tra i due trattamenti. Tuttavia, c'è stato un maggior grado di soddisfazione verso la metformina in bustine secondo il DTSQ; in particolare c'è stato un maggiore punteggio nei campi 1, 4, 5, 7, 8 con metformina bustine rispetto alla metformina in compresse (Figura 1). Non si sono osservate differenze per quanto riguarda i campi riguardanti la percezione dell'ipo- e dell'iperglicemia.

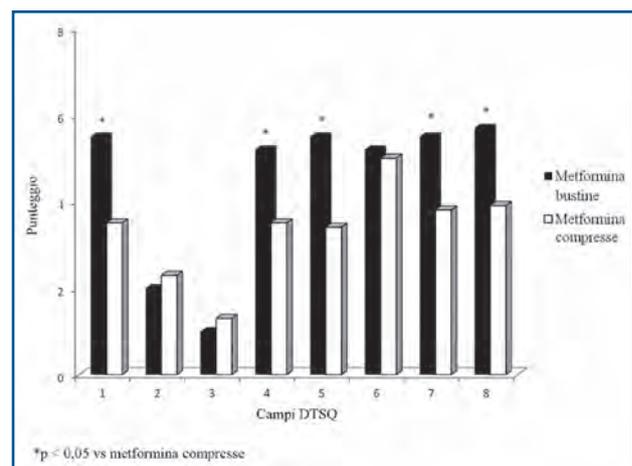


Figura 1. Punteggio dal DTSQ nei due gruppi di trattamento.

### Discussione

La non aderenza dei pazienti alla terapia porta ad un peggioramento del compenso glicemico, con un conseguente significativo impatto sul costo della patologia<sup>(19)</sup>,

L'American Diabetes Association (ADA), infatti, ha stimato un costo sanitario dovuto al diabete di circa 174 miliardi di dollari, con 116 miliardi di dollari dovuti alla spesa sanitaria e 58 miliardi di dollari dovuti alla perdita di produttività<sup>(20)</sup>. L'elevato costo del diabete è dovuto, soprattutto, all'elevato numero di complicanze a cui porta un diabete mellito scompensato.

I dati preliminari di questo studio sembrano suggerire che la formulazione in bustine abbia un migliore effetto di quella in compresse sugli indici di compenso glicemico e di insulino-resistenza. Nonostante il disegno dello studio non consenta di quantificare il grado di aderenza del paziente al trattamento con compresse, il miglioramento del compenso glicemico suggerisce una migliore aderenza al trattamento in bustine, probabilmente secondario alla migliore accettazione del trattamento da parte del paziente. Questo dato sembra essere confermato dal migliore punteggio al DTSQ dopo l'assunzione della formulazione in bustine rispetto a quella in compresse, che evidenzia un migliore grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento ipoglicemizzante.

Questi dati non devono stupire, infatti, uno dei fattori che influenzano il compenso glicemico è l'aderenza del paziente alla terapia. Quest'ultima, a sua volta, è legata alla complessità del trattamento, al numero totale di compresse giornaliere, alla dimensione delle compresse, alla difficoltà di deglutizione, agli effetti collaterali, al costo della terapia<sup>(21)</sup>.

La formulazione di metformina in polvere consente di risolvere molti di questi problemi: semplifica la complessità del trattamento e contemporaneamente riduce il numero totale di compresse giornaliere in quanto, sciogliendo la metformina in polvere nel bicchiere, con la stessa possono essere tranquillamente assunte le altre pillole che il paziente deve, eventualmente, prendere. Inoltre, con la formulazione in polvere, si risolve il problema delle dimensioni delle pillole e la conseguente difficoltà alla deglutizione.

## Conclusioni

Per quanto detto, quindi, la formulazione di metformina in polvere sembrerebbe essere più appropriata per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e aumentare il grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento ipoglicemizzante.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, Ventriglia G, Caputi AP. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases. *J Public Health Med*; 25(3): 254-257, 2003.
2. <http://infodiabetes.it/files/ANNALI2010.pdf>

3. Associazione Medici Diabetologi (AMD)-Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2009-2010.
4. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*; 63: 1879-1894, 2003.
5. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*; 8(5): 907-917, 2012.
6. Derosa G, Maffioli P. Effects of thiazolidinediones and sulfonylureas in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*; 12(6): 491-501, 2010.
7. Derosa G, Tinelli C, Maffioli P. Effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with metformin on body weight in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 11(12):1091-99, 2009.
8. Derosa G, Maffioli P. Thiazolidinediones plus metformin association on body weight in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 91(3): 265-270, 2011.
9. Derosa G, Maffioli P. Patient considerations and clinical utility of a fixed dose combination of saxagliptin/metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*; 4: 263-271, 2011.
10. Derosa G, Maffioli P. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience. *Diabetes Technol Ther*; 14(4): 350-364, 2012.
11. Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol*; 7(3): 214-228, 2012.
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28: 88-136, 2007.
13. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, et al. (2006) Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2186-2191, 2006.
14. Bunn HF, Gabbay HK, Gallop PM. The glycosylation of haemoglobin. Relevance to Diabetes Mellitus. *Science*; 200: 21-27, 1978.
15. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diab Med*; 16: 716-730, 1999.
16. Heding LG. Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients. *Diabetologia*; 8: 260-266, 1972.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*; 28: 412-419, 1985.
18. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2<sup>nd</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 1971.
19. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ*; 10: 601-615, 2001.
20. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*; 31: 596-615, 2008.
21. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther*; 24(3): 460-467, 2002.

## Sitagliptin in associazione fissa con metformina o in monoterapia come terapia aggiuntiva nel diabete tipo 1 e nel diabete tipo 2 insulino-trattato: risultati ad un anno



O. Giampietro, C. Giampietro, M.C. Masoni, C. Consani, E. Matteucci  
ottavio.giampietro@med.unipi.it

Sezione Dipartimentale di Dietologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Parole chiave:** DPP4-inibitori, Incretine, Metformina, Diabete mellito tipo 1 e 2

**Key words:** DPP-4-inhibitors, Incretins, Metformin, Type 2 diabetes, Type 1 diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:444-448

### Riassunto

**Introduzione.** Recentemente è stato proposto l'utilizzo degli inibitori della dipeptidil-dipeptidasi 4 anche nei diabetici di tipo 1. Scopo di questo studio è stato valutare e confrontare gli effetti a lungo termine dell'associazione fissa sitagliptin/metformina, in aggiunta alla terapia insulinica già in atto nei diabetici di tipo 1 e nei tipo 2 insulino-trattati.

**Materiali e metodi.** Sono stati reclutati 25 pazienti tipo 1 (età media  $51 \pm 10$  anni, durata media di malattia  $26 \pm 13$  anni) e 31 diabetici tipo 2 insulino-trattati (età media  $66 \pm 8$  anni, DD  $19 \pm 9$  anni) ai quali è stata somministrata l'associazione fissa sitagliptin/metformina (al dosaggio 50/1000 mg 1 o 2 volte al giorno) o sitagliptin (100 mg in monosomministrazione giornaliera se intolleranti alla metformina), in aggiunta alla terapia insulinica già in atto, per  $49 \pm 16$  e  $56 \pm 14$  settimane, rispettivamente.

**Risultati.** Nei diabetici tipo 1, dopo  $21 \pm 9$  settimane è stata registrata una significativa riduzione di BMI, glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c e del fabbisogno insulinico totale giornaliero. Dopo  $49 \pm 17$  settimane persistevano sia il decremento ponderale ottenuto, sia il ridotto fabbisogno insulinico totale quotidiano ed inoltre vi era una significativa riduzione della colesterolemia LDL, mentre l'HbA1c regrediva ai valori basali.

Nei tipo 2 il trattamento a lungo termine si è rivelato sostanzialmente neutro sul peso corporeo, evidenziando in tutti gli steps dell'osservazione un miglioramento, su controllo metabolico, colesterolemia LDL, fabbisogno insulinico/die.

**Conclusioni.** Nei tipo 2 la terapia di associazione ha mostrato un significativo miglioramento di controllo metabolico e quadro lipidico, con riduzione del fabbisogno insulinico, seppure in assenza di un significativo decremento ponderale. Nei tipo 1 la terapia di associazione ha migliorato solo temporaneamente il controllo metabolico, determinando significative riduzioni di BMI, colesterolemia LDL e fabbisogno insulinico.

### Summary

**Background.** Recently, it has been suggested the use of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 1 diabetes. The aim of the study was to evaluate and compare the effects of a long-term, fixed-dose combination sitagliptin-metformin as add-on to insulin in both type 1 diabetes and insulin-treated type 2 diabetes.

**Methods.** We recruited 25 patients with type 1 diabetes (mean age  $51 \pm 10$  years, mean disease duration [DD]  $26 \pm 13$  years) and 31 insulin-treated type 2 diabetic patients (mean age  $66 \pm 8$  years, mean DD  $19 \pm 9$  years) who received sitagliptin-metformin as a fixed-dose combination (50/1000 mg once or twice daily) or sitagliptin (100 mg once daily, if intolerant to metformin) in addition to ongoing insulin therapy for  $46 \pm 19$  weeks and  $56 \pm 14$  weeks, respectively.

**Results.** After  $21 \pm 9$  weeks, type 1 diabetics had significantly lower body mass index, fasting glucose, fructosamine, HbA1c and daily insulin requirement. After  $49 \pm 17$  weeks, they maintained their weight loss and total daily insulin dose, showed a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels, whereas their HbA1c returned to baseline values. In patients with type 2 diabetes, long-term treatment remained weight-neutral but allowing persistent beneficial effects on short-, intermediate-, and long-term biomarkers of metabolic control, LDL cholesterol levels and insulin requirement.

**Conclusions.** In type 2 diabetes, the combination therapy significantly improved metabolic control and the lipid profile and decreased insulin requirements, even in the absence of clinically significant weight loss. In type 1 diabetes, the combined therapy only temporarily improved metabolic control, but significantly decreased body weight, LDL cholesterol levels, and insulin requirements.

### Introduzione

Negli ultimi anni gli inibitori della dipeptidil-dipeptidasi IV (DPP-4) sono ampiamente utilizzati nel tratta-

mento quotidiano del diabete mellito di tipo 2, anche grazie ai loro effetti su peso corporeo, al diminuito rischio di ipoglicemia, e al miglioramento della sopravvivenza beta cellulare<sup>(1-4)</sup>. Ostacolando la degradazione degli ormoni incretinici, gli inibitori della DPP4 incrementano la capacità di questi ormoni di stimolare la secrezione insulinica con meccanismo glucosio dipendente. Le azioni ancillari includono inibizione della secrezione di glucagone, induzione del senso di sazietà, ritardato svuotamento gastrico e protezione della massa beta cellulare. Nonostante l'inibizione della DPP-4 sia efficace nel migliorare il controllo glicemico, specialmente nel diabete mellito di tipo 2 di lieve e moderata entità dove la riserva beta cellulare è maggiormente rappresentata, negli ultimi tempi alcuni di questi farmaci sono stati utilizzati in aggiunta alla terapia insulinica<sup>(5)</sup>. Sitagliptin ha dimostrato essere efficace e sicuro, in associazione ad insulina nei diabetici di tipo 2 con deficit insulinico assoluto<sup>(6)</sup>. Di recente è stato proposto di ampliare l'utilizzo dei DPP-4 al diabete mellito di tipo 1<sup>(7-8)</sup>, come già avvenuto in precedenza con la metformina<sup>(9)</sup>. Scopo del presente studio è stato valutare e confrontare gli effetti a lungo termine (> 8 settimane) dell'associazione fissa sitagliptin-metformina (esclusi i casi di intolleranza alla metformina) in aggiunta alla terapia insulinica, su BMI, fruttosamina, HbA1c, lipidi, e dosaggio insulinico quotidiano nei diabetici di tipo 1 e nei tipo 2 insulino-trattati.

## Materiali e metodi

Parteciparono allo studio pazienti diabetici ambulatoriali regolarmente afferenti al Centro Antidiabetico del nostro Dipartimento di età > 18 anni, con diagnosi documentata di diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 da più di 5 anni, in terapia multi-dose di insulina, con HbA1c > 6.5%. Sono stati esclusi i soggetti in terapia con metformina o GLP-1 analogo, con creatinemia > 0.1 mmol/l o clearance della creatinina < 50 ml/min, con valori di AST 3 volte sopranormali, con gravi comorbidità, gravidanza, storia di abuso di droghe o alcool. La diagnosi di diabete mellito veniva posta in accordo con i criteri della American Diabetes Association e quella di malattia di tipo 1 era confermata dalla presenza di 1 dei 3 tipi di anticorpi anti-insulina pancreatici (acido glutammico decarbossilasi, proteina tirosina fosfatasi, anticorpi anti cellule delle isole pancreatiche), C-peptide a digiuno < 0.4 ng/mL, insulino-terapia all'esordio, nessuna precedente assunzione di ipoglicemizzanti orali.

L'associazione fissa sitagliptin-metformina (50/1000 mg) era assunta ai pasti; inizialmente a colazione in monosomministrazione (50/1000 mg), successivamente incrementata fino a un massimo di 100/2000 mg (50/1000 mg 2 volte al giorno), in assenza di intolleranza alla metformina. Ai pazienti era richiesto di continuare la propria dieta e attività fisica, di proseguire il

dosaggio insulinico abituale, modificandolo sulla base dei risultati del monitoraggio glicemico.

Sono stati reclutati 25 pazienti tipo 1 (15 donne, 10 uomini, età media 51 ±10 anni, durata media di malattia [DD] 26±13 anni) e 31 tipo 2 (16 donne, 15 uomini, età media 66± 8 anni, DD 19±9 anni). Tutti i soggetti di tipo 1 erano in terapia insulinica con 4 somministrazioni giornaliere; i diabetici tipo 2 assumevano insulina 2-4 volte al giorno: 20 tipo 1 e 18 tipo 2 hanno assunto il dosaggio massimo della associazione fissa (100/2000 mg) in aggiunta alla terapia insulinica in atto. Per scarsa tollerabilità, 5 pazienti tipo 2 hanno ricevuto 50/1000 mg una sola volta al giorno. In 5 di tipo 1 e in 8 di tipo 2, intolleranti a metformina, fu aggiunto alla terapia insulinica solo sitagliptin 100 mg in monosomministrazione. Dodici tipo 1 assumevano ipotensivi, tra i quali ACE-inibitori e/o Sartanici (n=12), diuretici (n=8), beta bloccanti (n=2), calcio antagonisti (n=4) o altri farmaci (n=2); 12 pazienti assumevano statine; 26 diabetici tipo 2 ricevevano antipertensivi, tra i quali ACE- inibitori e/o Sartanici (n=21), diuretici (n=16), beta bloccanti (n=6), calcio antagonisti (n=11) o altri farmaci (n=3), 21 facevano statine. La terapia ipolipemizzante non fu modificata durante il follow up. Ogni paziente ha fornito il proprio consenso informato in accordo con le linee guida istituzionali. Durante ogni visita di follow up sono stati registrati altezza, peso, BMI, pressione arteriosa, terapia assunta (incluso il dosaggio totale di insulina) e i casi di ipoglicemia (≤ 3.9 mmol/L) riscontrati nelle 4 settimane precedenti la visita. La valutazione biochimica comprendeva emocromia, glicemia a digiuno, fruttosamina sierica, HbA1c, colesterolemia LDL e HDL, trigliceridemia, clearance creatinina, uricemia, transaminasi, γGT, bilirubinemia ed albuminuria. L'outcome primario era rappresentato dalla misurazione basale e finale di BMI, glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c, colesterolemia HDL e LDL e trigliceridemia.

Per l'analisi statistica è stato usato Aabel 3 (Gigawiz, Oklahoma City, OK, USA). I risultati vengono forniti come media ± deviazione standard. Il test T di Student a campioni appaiati è stato utilizzato per confrontare le variabili di screening al basale versus i valori intermedi e finali. Un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo per tutti i tipi di analisi. Il coefficiente di correlazione di Pearson e l'analisi di regressione lineare sono stati impiegati per analizzare la relazione bivariata fra outcomes metabolici e variabili predittive.

## Risultati

La durata media del follow up è stata 46±19 settimane nei diabetici di tipo 1 e 56±14 settimane nei tipo 2 (Tabella 1). Nei tipo 1 abbiamo osservato una significativa riduzione di BMI (decremento ponderale medio 1.9±2.6 Kg), fruttosamina, colesterolo LDL e fabbisogno insulinico totale giornaliero per Kg di peso corporeo (U/Kg/die). Nei

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche e di laboratorio nei diabetici tipo 1 e tipo 2 al basale ed alla visita finale, dopo la terapia combinata. I valori sono espressi come  $M \pm DS$ ; confronto con il *t*-test (2 P) per dati appaiati.

Caratteristica	Basale	Post trattamento	P
<b>Diabete tipo 1</b>			
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	26.5 ± 3.3	25.8 ± 3.4	<0.001
Glicemia a digiuno mmol/l	11.3 ± 4.8	10.5 ± 3.8	<0.5
Fruttosamina μmol/l	365 ± 53	339 ± 50	0.004
Hba <sub>1c</sub> %	8.7 ± 1.3	8.7 ± 1.2	<0.5
Colesterolo ldl mmol/l	2.6 ± 0.8	2.3 ± 0.6	0.015
Dose insulina, u/kg/giorno	0.73 ± 0.36	0.60 ± 0.24	<0.001
<b>Diabete tipo 2</b>			
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	31.0 ± 4.4	30.7 ± 4.3	0.109
Glicemia a digiuno mmol/l	11.3 ± 3.8	9.2 ± 3.5	0.001
Fruttosamina μmol/l	371 ± 41	324 ± 41	<0.001
Hba <sub>1c</sub> %	9.3 ± 0.9	8.6 ± 0.9	0.002
Colesterolo ldl mmol/l	2.9 ± 0.7	2.4 ± 0.8	0.008
Dose insulina, u/kg/giorno	0.51 ± 0.24	0.42 ± 0.21	<0.001

tipo 2 si sono ridotti significativamente glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c, colesterolo LDL e fabbisogno U/Kg/die, mentre il BMI è rimasto sostanzialmente invariato. In entrambi i gruppi, la pressione arteriosa, colesterolo HDL, trigliceridi e altri parametri considerati non variarono. Una completa valutazione clinica e laboratoristica durante un follow-up intermedio era disponibile per 23 tipo 1 (21 ± 9 settimane) e 30 tipo 2 (27 ± 12 settimane).

Dopo circa 5 mesi di terapia (Tabella 2), nei tipo 1 era già evidente la riduzione di BMI, fruttosamina e U/Kg/die di insulina. Contrariamente ai risultati finali, HbA1c era significativamente migliorata, al contrario della colesterolemia LDL. Confrontando le misurazioni intermedie con quelle finali, il BMI si era ulteriormente ridotto significativamente e l'HbA1c % era invece tornata ai livelli basali. Nei tipo 2, dopo 6 mesi di trattamento, il BMI era rimasto sostanzialmente invariato, mentre erano già ridotti glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c, colesterolemia LDL, e U/Kg/die di insulina. Dopo un significativo miglioramento nei primi 6 mesi di trattamento, l'HbA1c era peggiorata nei mesi successivi, mai tornando tuttavia ai livelli basali. Nei tipo 1 il decremento dei valori della colesterolemia LDL correlava direttamente con il decremento del fabbisogno insulinico ( $R^2 = 0.18$ ,  $P = 0.034$ ), come la fruttosamina correlava con il fabbisogno U/Kg/die di insulina corretto per il peso corporeo ( $R^2 = 0.11$ ,  $P = 0.017$ ). Durante le 46 ± 12 settimane precedenti la visita basale del proto-

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche e di laboratorio in 23 pazienti con diabete tipo 1 e 30 tipo 2 che hanno avuto una valutazione clinica e di laboratorio completa in una visita intermedia tra il basale e la visita finale.

Caratteristica	Basale	Dopo 21 ± 9 Settimane	P*	Dopo 49 ± 17 Settimane	P*
<b>Diabete tipo 1</b>					
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	26.1 ± 3.2	25.7 ± 3.3	0.014	25.5 ± 3.3A	0.004
Glicemia a digiuno mmol/l	11.0 ± 4.9	8.1 ± 5.5	0.008	10.3 ± 3.7	<0.5
Fruttosamina μmol/l	368 ± 55	327 ± 39	<0.001	341 ± 52	0.013
Hba <sub>1c</sub> %	8.7 ± 1.4	8.0 ± 0.9	<0.001	8.7 ± 1.3B	<0.5
Colesterolo ldl mmol/l	2.5 ± 0.6	2.3 ± 0.7	0.162	2.2 ± 0.5	0.049
Dose insulina, ui/kg/giorno	0.72 ± 0.38	0.56 ± 0.24	<0.001	0.59 ± 0.25	<0.001
Caratteristica	Basale	Dopo 27 ± 12 Settimane	P*	Dopo 56 ± 14 Settimane	P*
<b>Diabete tipo 2</b>					
Bmi, kg/m <sup>2</sup>	31.2 ± 4.4	30.9 ± 4.6	0.142	30.8 ± 4.4	0.068
Glicemia a digiuno mmol/l	11.4 ± 3.9	9.5 ± 2.9	0.006	9.3 ± 3.4	0.002
Fruttosamina μmol/l	371 ± 42	313 ± 30	<0.001	324 ± 42	<0.001
Hba <sub>1c</sub> %	9.3 ± 0.9	8.2 ± 0.8	<0.001	8.6 ± 0.9B	0.002
Colesterolo ldl mmol/l	2.7 ± 0.7	2.5 ± 0.8	0.046	2.4 ± 0.8	0.007
Dose insulina, ui/kg/giorno	0.51 ± 0.24	0.41 ± 0.22	<0.001	0.43 ± 0.21	<0.001

\*confronto mediante *t*-test per dati appaiati tra visita intermedia o finale, vs visita basale, rispettivamente; a =  $p < 0.05$  e b =  $p < 0.01$  vs visita intermedia.

collo, i diabetici tipo 1 non avevano presentato alcuna significativa variazione nei valori medi di BMI ( $26.2 \pm 3.2$  Kg/m<sup>2</sup>), glicemia a digiuno ( $12.5 \pm 6.4$  mmol/L), fruttosamina ( $374 \pm 61$   $\mu$ mol/L), HbA1c ( $8.8\% \pm 1.6\%$ ), colesterolemia LDL ( $97 \pm 24$  mg/dl), fabbisogno U/Kg/die di insulina rispetto al basale. Analogamente durante la media delle  $55 \pm 16$  settimane precedenti la visita basale, i tipo 2 non avevano modificato significativamente i valori medi di BMI ( $30.2 \pm 5.6$  Kg/m<sup>2</sup>), glicemia a digiuno ( $11.9 \pm 4.8$  mmol/L), fruttosamina ( $356 \pm 44$   $\mu$ mol/L), HbA1c ( $9.3\% \pm 0.8\%$ ), colesterolemia LDL ( $104 \pm 34$  mg/dl), mentre il fabbisogno insulinico totale era significativamente inferiore ( $0.45 \pm 0.23$  UI/Kg,  $P < 0.001$ ) rispetto ai valori basali del presente studio.

## Discussione

L'associazione fissa sitagliptin-metformina in aggiunta alla terapia in atto (con o senza insulina) ridusse significativamente l'HbA1c nei diabetici di tipo 2 con inadeguato controllo glicemico, con sicurezza a lungo termine e tollerabilità conservate<sup>(12)</sup>. Contrariamente ai precedenti protocolli in cui il dosaggio insulinico si manteneva invariato durante lo studio<sup>(13-14)</sup>, noi abbiamo osservato una riduzione nel dosaggio totale insulinico giornaliero ( $-8 \pm 8$ ) già dopo 6 mesi di trattamento, e persisteva ancora dopo 13 mesi. L'evidenza che l'aggiunta di sitagliptin alla terapia insulinica in atto sia efficace e sicura nel ridurre la glicemia, anche in pazienti con insulino-deficit assoluto, suggerisce il coinvolgimento di meccanismi extrapancreatici, indipendenti dall'asse del GLP-1<sup>(6)</sup>. Il razionale per estendere l'uso della terapia incretinica ai diabetici di tipo 1 all'esordio si basa sull'assunto che questi farmaci, oltre all'azione sulla secrezione insulinica, possano preservare o incrementare la massa beta cellulare<sup>(7)</sup>. Finora ci sono pochi dati sugli effetti degli inibitori della DPP-2 nei diabetici di tipo 1 e nessuno di questi riguarda un trattamento a lungo termine. Dopo 4 settimane di trattamento, sitagliptin 100 mg/die ridusse la glicemia, l'HbA1c, e il fabbisogno totale insulinico giornaliero in 20 adulti con diabete di tipo 1<sup>(8)</sup>, come osservato utilizzando la metformina<sup>(9)</sup>. Questo è il primo studio che ha valutato l'efficacia a lungo termine di sitagliptin, solo o in associazione a metformina, quando aggiunto alla terapia insulinica in atto in diabetici di tipo 1. Contrariamente alle aspettative, gli outcomes clinici sono risultati differenti a seconda del tipo di diabete, in termini di qualità e durata nel tempo. Dopo  $21 \pm 9$  settimane, nei tipo 1 si evidenziò una significativa riduzione di BMI, glicemia a digiuno, fruttosamina, HbA1c e fabbisogno insulinico quotidiano. Dopo  $49 \pm 17$  settimane, il decremento ponderale e il fabbisogno insulinico quotidiano erano mantenuti, era evidente una significativa riduzione della colesterolemia LDL, mentre l'HbA1c era tornata ai valori basali. Gli inibitori della DPP-4 sono generalmente neutri sul peso corporeo, e il decremento ponderale talvolta osservato è attribuito a nuovi potenziali meccanismi, tra cui l'influenza sui lipidi e sul me-

tabolismo delle lipoproteine<sup>(15)</sup>. Questi effetti potrebbero essere maggiormente rappresentati nei diabetici di tipo 1 più giovani. La metformina, che ha dimostrato ridurre il fabbisogno insulinico quotidiano ( $-6.6$  U) nei diabetici di tipo 1, senza una significativa riduzione dell'HbA1c, potrebbe aver contribuito alla riduzione delle 8 U da noi osservata<sup>(16)</sup>. La discordanza nel tempo fra HbA1c e fruttosamina osservata nei diabetici di tipo 1 è difficile da spiegare. Pochi studi hanno affrontato questo argomento, anche se è stato suggerito che la discrepanza osservata potrebbe riflettere non solo una differenza nei tempi di glicazione, ma anche di compartimenti fisiologici. La relazione positiva tra fruttosamina e fabbisogno insulinico quotidiano, suggerisce il ruolo svolto dal miglioramento della sensibilità all'insulina.

In conclusione i nostri risultati confermano che la combinazione di sitagliptin-metformina e terapia insulinica migliora significativamente il controllo metabolico e il profilo lipidico, riduce il fabbisogno insulinico nei diabetici di tipo 2, anche in assenza di un decremento ponderale clinicamente significativo. Al contrario, la stessa terapia di combinazione migliora il controllo metabolico solo temporaneamente nei diabetici di tipo 1, ma determina riduzione del peso, della colesterolemia LDL e del fabbisogno insulinico. L'utilizzo degli inibitori della DPP-4 potrebbe risultare efficace anche nei diabetici di tipo 1, ma sono necessari studi futuri volti a indagare la loro efficacia e sicurezza a lungo termine, così come gli specifici meccanismi d'azione nei pazienti con deficit di secrezione insulinica assoluto.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*; 30 (5):463-484, 2010.
2. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci*; 1243: E55-E74, 2011.
3. Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 (CD 26): knowing the function before inhibiting the enzyme. *Curr Med Chem*; 16(23):2943-2951, 2009.
4. Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition: linking chemical properties to clinical safety. *Curr Med Chem*; 18(31):4753-4760, 2011.
5. Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, et al. Combination therapies of DPP4 inhibitors and GLP1 analogues with insulin in type 2 diabetic patients: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; June 22, [Epub ahead of print].
6. Kutoh E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series. *J Med Case Rep*; 5:117, 2011.
7. Bosi E. Time of testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*; 95(6):2607-2609, 2010.
8. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med*; 28(10):1176-1181, 2011.

9. George P, McCrimmon RJ. Potential role of non-insulin adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012; July 18 [Epub ahead of print].
10. Dhillon S. Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes. *Drugs*; 70(4):489-512, 2010.
11. Chwieduk CM. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*; 71(3): 349-361, 2011.
12. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*; 10:7, 2010.
13. Arnolds S, Dellweg S, Clair J et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care*; 33(7):1509-15, 2010.
14. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 12(2):167-177, 2010.
15. Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, et al. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(3):846-852, 2009.
16. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*; 53(5): 809-820, 2010.



## Liraglutide nel trattamento del diabete mellito tipo 2 con cardiopatia ischemica rivascularizzata: un caso clinico



M. Amodio, L. Cammarota, L. Cota, L. Zarrella, A. Della Monica, F. Santaniello  
medici.malc@alice.it

Centro Diagnosi e Cura del Diabete A.M.I.L.D. - Salerno

**Parole chiave:** Liraglutide, Rischio cardiovascolare, Ipoglicemia  
**Key words:** Liraglutide, Cardiovascular risk, Hypoglycaemia

Il Giornale di AMD, 2013;16:449-451

### Riassunto

Sebbene l'importanza di un buon controllo glicemico sia centrale e ribadita da tutte le Linee Guida, l'emoglobina glicosilata (A1c) "a target" non è più considerata da tempo il solo obiettivo terapeutico da perseguire<sup>(1)</sup>. La terapia "ideale" per la cura del diabete dovrebbe agire simultaneamente sulla glicemia a digiuno e sulla glicemia post-prandiale, ridurre (o almeno non peggiorare) il rischio cardiovascolare del paziente, evitarne l'aumento di peso, preservarne la funzione beta cellulare residua e favorirne la compliance al trattamento<sup>(2)</sup>.

Esiste un ampio consenso sul ruolo di "primo farmaco" attribuito alla metformina nella terapia del diabete mellito tipo 2<sup>(3)</sup>. Tuttavia, dopo il fallimento della metformina alle massime dosi tollerate, le opzioni terapeutiche oggi a disposizione del Diabetologo sono molteplici e gli algoritmi di intervento vengono periodicamente aggiornati dalle diverse Società Scientifiche<sup>(4,5)</sup>.

I farmaci antidiabetici "tradizionali" (sulfoniluree, glinidi, acarbose, pioglitazone, insulina), seppur efficaci nella capacità di portare a target l'emoglobina glicosilata (A1c), sono gravati da effetti sfavorevoli quali aumento di peso, rischio di ipoglicemie, intolleranza gastrointestinale, necessità di aggiustamenti posologici, ridotta durabilità dell'effetto terapeutico. In particolare, le ipoglicemie hanno gravi ripercussioni sul piano clinico, sociale ed economico e dovrebbero essere sempre evitate dal Diabetologo, poiché peggiorano la qualità di vita, deteriorano l'aderenza al trattamento e compromettono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici<sup>(6-9)</sup>.

La liraglutide, analogo sintetico dell'ormone GLP-1 umano, testato nel programma di studi clinici LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), ha dimostrato efficacia nella riduzione di A1c, attraverso un buon controllo della glicemia a digiuno e della glicemia post-prandiale<sup>(10,11)</sup>. Valori "aggiunti" sono la durabilità dell'effetto metabolico, il discreto calo ponderale indotto<sup>(12,13)</sup> e la non incidenza di ipoglicemia<sup>(14)</sup>, stante il meccanismo glucosio-dipendente con cui agisce l'analogo. Particolarmente interessanti, tuttavia, sembrano essere gli effetti cardiovascolari di liraglutide<sup>(15,16)</sup>, che attraverso il

pleiotropismo dei recettori del GLP-1, ha dimostrato in diverse evidenze di contribuire ad una riduzione della pressione arteriosa e di migliorare la performance contrattile del miocardio<sup>(17-19)</sup>. Questo renderebbe liraglutide particolarmente eleggibile nello schema terapeutico dei pazienti diabetici con profilo cardiovascolare più sfavorevole, già interessati da precedenti eventi<sup>(20,21)</sup>.

### Summary

Although the importance of good glycemic control is central and reiterated by all the guidelines, glycosylated hemoglobin (HbA1c) "on target" is no longer considered for some time the only therapeutic goal to pursue<sup>(1)</sup>. Therapy "ideal" for the treatment of diabetes should act simultaneously on the fasting blood glucose and postprandial blood glucose, reduce (or at least not worsen) the cardiovascular risk of the patient, prevent weight gain, preserve residual beta-cell function and to encourage treatment compliance<sup>(2)</sup>.

There is a broad consensus on the role of "first drug" attributed to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus<sup>(3)</sup>. However, after the failure of metformin at maximum tolerated doses, the treatment options available today are many and Diabetologist algorithm intervention is periodically updated by the various scientific societies<sup>(4,5)</sup>.

The antidiabetic drugs "traditional" (sulfonylureas, glinides, acarbose, pioglitazone, insulin), although effective in its ability to bring the target HbA1c, are burdened with adverse effects such as weight gain, hypoglycemia, gastrointestinal intolerance, dosing should be adjusted, reduced durability of the therapeutic effect. In particular, hypoglycemia have serious repercussions on the clinical, social and economic development and should always be avoided by Diabetologist as it erodes the quality of life deteriorate adherence to treatment and jeopardize the achievement of therapeutic goals<sup>(6-9)</sup>.

The liraglutide, synthetic analog of human GLP-1, tested in the clinical trial program LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) has shown efficacy in reducing HbA1c, through good control of blood glucose and blood glucose post-

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

prandial glucose<sup>(10,11)</sup>. Values “added” are the durability of the metabolic effect, the discrete weight loss induced<sup>(12,13)</sup> and non-incidence of hypoglycaemia<sup>(14)</sup>, given the glucose-dependent mechanism by which it acts the same.

Of particular interest, however, seem to be the cardiovascular effects of liraglutide<sup>(15,16)</sup>, which pleiotropism through the GLP-1 receptor, has been shown in several evidences to contribute to a reduction in blood pressure and to improve the contractile performance of the myocardium<sup>(17-19)</sup>. This would make it particularly eligible in the liraglutide regimen of diabetic patients with more unfavorable cardiovascular profile, already affected by previous events<sup>(20,21)</sup>.

## Caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di sesso maschile di 58 anni, agente di commercio, affetto da diabete mellito tipo 2 (DMT2) da circa 10 anni, Nel 2005, dopo essere stato colpito da infarto miocardico acuto (IMA) anteriore, viene sottoposto a coronarografia che documenta malattia coronarica trivasale e stenosi critica della discendente anteriore (IVA), affrontata con successo mediante bypass aorto-coronarico (CABG) ed impianto dell’arteria mammaria interna sinistra (AMIS) sulla discendente (IVA). Il paziente non segue particolari restrizioni dietetiche, per esigenze di lavoro consuma pasti irregolari e sovente fuori casa, ha stile di vita sedentario, riferisce pregressa abitudine al fumo. Frequentemente nel tardo pomeriggio e prima di cena riscontra glicemie capillari <100 mg/dl con iniziali sintomi di ipoglicemia (tremore, “fame compulsiva”). Lamenta dispnea e facile stancabilità per sforzi fisici lievi – moderati (classe NHYA II).

All’ingresso (baseline) in Centro Antidiabete (CAD) il paziente è in terapia con: glimepiride 2 mg (pranzo) + metformina 850 mg (colazione e cena), ASA 300 mg (1/2 cp), 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, altezza (h) 176 cm, BMI 32 kg/mq, circonferenza vita 118 cm, glicemia a digiuno (FPG) 168 mg/dl, glicemia post-prandiale (PPG) 196 mg/dl, emoglobina glicosilata (HbA1c) 7.6% - 60 mmol/mol, escrezione urinaria di albumina (AER) <30 mg/24 ore, LDL-colesterolo 72 mg/dl, filtrato glomerulare (eGFR) 80 ml/min.

Il paziente si sottopone presso il Centro Anti-Diabete (CAD) a valutazioni specialistiche per l’inquadramento delle complicanze, il cui esito è riassunto nella tabella 1.

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.

**Tabella 1.** Inquadramento specialistico delle complicanze in Centro Anti-Diabete (CAD).

Esami effettuati in C.A.D.	Esito
Fondo oculare	Assenza di retinopatia diabetica
Biotesiometria e test di disautonomia	Nei limiti della norma
ECG basale	Ritmo sinusale 60 bpm, pregressa necrosi antero-settale
Ecocardiografia con doppler cardiaco	Frazione di eiezione ventricolo sinistro (LVEF) 52% - acinesia della parete anteriore
Ecocolore doppler Tronchi So-vraortici (TSA)	Ateromasia non emodinamica

## Follow up

Il paziente si sottopone a successive visite diabetologiche di follow-up a 4, 12 e 24 settimane, il cui esito è riassunto nella tabella 2. Alla 12° settimana si sospende glimepiride a pranzo (sostituita con metformina 850 mg), per la tendenza del paziente ad incorrere in episo-

**Tabella 2.** Indicatori al baseline e nel follow up.

Indicatori	Baseline	4 w	12 w	24 w
Sintomi	Dispnea per sforzi moderati (NHYA II)	Nausea prime 2 settimane	Assenti	Assenti
FPG (mg/dl)	168		85	96
PPG (mg/dl)	196	136	116	148
HbA1c % (mmol/mol)	7.6 (60)		5.1 (32)	5.7 (39)
SBMG	Non esibito	Equilibrato	Glicemie <100 mg/dl in tardo pomeriggio	Equilibrato
Peso (kg)	96.00	94.00	89.00	87.00
Circonferenza addominale (cm)	118.00	115.00	112.00	108.00
BP (mmHg)	140/90		130/70	130/70
LVEF	52%			54%
Terapia	Glimepiride 2 mg + metfmina 850 x 2 Aggiunge liraglutide 1.2 mg sc	Continua terapia	Sospende glimepiride Metformina 850 x3/die + liraglutide 1.2	Continua terapia

FPG: Fasting Plasmatic Glucose; PPG: Postprandial Plasmatic Glucose; HbA1c: Glycated Haemoglobin; SBMG: Self Blood Monitoring Glycaemia; BP: Blood Pression; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction.

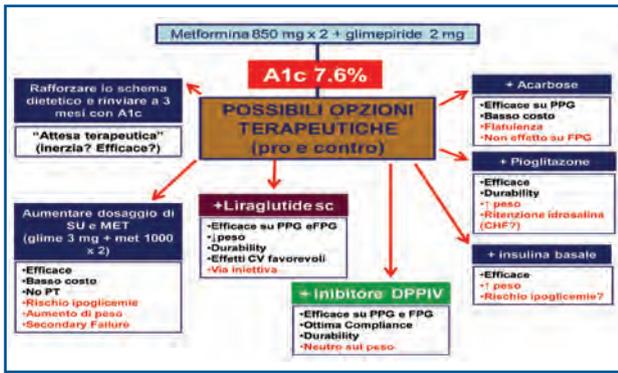


Figura 1. Algoritmo delle opzioni terapeutiche.

di di ipoglicemia nel tardo pomeriggio. Alla 24° settimana, riferendo il paziente la scomparsa della dispnea da sforzo, ripete in CAD un'ecocardiografia, che conferma la pregressa necrosi miocardica anteriore ed evidenzia un lieve miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (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. Non si sono verificati episodi di ipoglicemia, soprattutto dopo la sospensione della sulfonilurea a pranzo. 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 numerose evidenze 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<sup>(22,23)</sup>. Queste prerogative, se confermate da ulteriori evidenze scientifiche, renderebbero liraglutide particolarmente eleggibile nello schema terapeutico dei pazienti diabetici con profilo cardiovascolare più sfavorevole, soprattutto se già interessati da precedenti eventi.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes, NEJM 358:580-591, 2008
- SID-AMD, Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010, ed. 2010.
- Stratton IM et al. Association of Glycaemia with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, BMJ 321: 405-412, 2000.
- Position Statement SID-AMD sulla Terapia Incretinica, Il Giornale Italiano di AMD, 14:198-201, 2011.

- Algoritmi SID-AMD per il Trattamento del Diabete Mellito tipo 2, 2012.
- Wright RJ et al. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? Diab Metab Res Rev 24; 353-63, 2008.
- Malimi S et al. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. Diab Metab, 36 (suppl 3); 575-83, 2010.
- Brod M et al. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management – value health; 14: 665-71, 2011.
- Bond DE et al. The association between symptomatic severe hypoglycaemia and mortality I type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ, jan 8; 340-b490, 2010.
- Garber A et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel treatment trial. Lancet; 32: 84-90, 2009.
- Buse JB et al. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus Exenatide twice a day for type 2 diabetes; a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet; 374: 39-47, 2009.
- Astrup A et al. safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes 36:843-54, 2012.
- Monami M et al. Effects of Glucagon-like peptide-1 receptor agonist on body weight: a meta-analysis. Exp Diabetes Res 2012: 672658, 2012.
- Nauck M et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide and glimepiride and placebo all in combination with metformin in type 2 diabetes. Diabetes Care; 32: 84-90, 2008.
- Ban K et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide-1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide-1 receptor-dependent and -independent pathways. Circulation; 117: 2340-2350, 2008.
- Ban K et al. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. J Am Soc Hypertens; 3: 245-259, 2009.
- Nystro et al. Effect of Glucagon-Like Peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetic patients with stable coronary artery disease. AM J Physiol Endocrinol Metab; 387: 209-215, 2004.
- Noyan-Ashraf MH et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. Diabetes; 58; 975-983, 2009.
- Timmers L et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. J Am Coll Cardiol; 53:501-510, 2009.
- Monami M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and Cardiovascular Events: a meta-analysis of randomized clinical trials. Exp Diabetes Res 2011: 215764, 2011.
- Marso SP et al. Cardiovascular safety of Liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. Diab Vasc Dis Res 8:237-40, 2011.
- Nikolaidis LA et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation; 109: 962-965, 2004.
- Sokos GG et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card; 12: 694-699, 2006.

## Le dolci attese di Donatella



E. Manicardi

elisamanicardi@libero.it

Diabetologia AUSL Reggio Emilia

**Parole chiave:** Diabete gestazionale, Diabete autoimmune

**Key words:** Gestational diabetes, Autoimmune diabetes

Il Giornale di AMD, 2013;16:452-453

### Riassunto

*La gravidanza fisiologica induce insulino-resistenza che può mascherare un diabete o una ridotta capacità di produrre insulina. Tale condizione è associata ad alterata azione dell'insulina e difetti di secrezione della stessa. Le donne con GDM hanno un rischio aumentato di sviluppare un diabete tipo 2 dopo il parto a distanza di 3-5 anni, ma anche, seppur più raramente, di sviluppare un diabete tipo 1.*

*Donatella è una donna di 41 che, dopo due gravidanze caratterizzate entrambe da diabete gestazionale trattato con la sola dieta, presenta un esordio di diabete mellito autoimmune e di tiroidite cronica a distanza di circa 18 mesi dall'ultimo parto.*

### Summary

*Physiologic pregnancy induces insulin resistance and so it can conceal a diabetic disease or a reduced capacity of insulin production. This condition is associated with an impaired insulin activity or secretion. Gestational diabetes increases the risk of develop both type 2 diabetes, within 3-5 years from delivery, and type 1 diabetes, albeit less frequently.*

*Donatella's a 41-year old-woman who had 2 pregnancies with gestational diabetes and has been treated with only diet therapy; after 18 months from the last delivery she developed autoimmune diabetes and autoimmune thyroiditis.*

### Descrizione del caso clinico

Donatella è una donna di 41 anni. Ha familiarità paterna per diabete mellito tipo 2 (DM) e materna per tireopatia autoimmune. Presenta un lieve sovrappeso (BMI 26,7 kg/m<sup>2</sup>). Ha sempre goduto di buona salute.

Nel corso di una prima gravidanza, 5 anni fa, era stato riscontrato un Diabete Gestazionale (GDM) alla 24<sup>°</sup> settimana di gestazione, trattato con dieta ed attività fisica regolare: la *compliance* alla terapia comportamentale era stata ottimale, l'incremento ponderale nel corso della gravidanza di soli 7 kg e il decorso della gravidanza ed il parto fisiologici; il bimbo alla nascita (40<sup>°</sup> settimana) pesava 3150 g. All'inizio di una seconda gravidanza ha 40 anni e segnala al ginecologo il pregresso GDM e la familiarità per DM. Second il Consensus Ita-

liano AMD-SID per la Diagnosi di GDM<sup>(1)</sup> sarebbe stata indicata un'OGTT a 16-18 settimane visto il pregresso GDM; invece a Donatella viene richiesto OGTT 75g in 28<sup>°</sup> settimana, che conferma nuovamente la diagnosi di GDM. Fortunatamente Donatella aveva già ripreso le indicazioni fornita durante la precedente gravidanza, la seconda gravidanza si è conclusa con parto a termine, in eutocia e senza complicanze materno-fetali.

Viene correttamente effettuato OGTT di controllo a circa tre mesi dal parto, che risulta nella norma. Durante i mesi dell'allattamento si verifica un aumento ponderale per cui il medico di medicina generale (MMG) la invita a fare periodicamente controlli della glicemia domiciliare. A distanza di altri sei mesi Donatella nota un calo ponderale spontaneo di circa 5 kg nel giro di 30-40 gg associato ad astenia e senso di malessere: il MMG esegue una glicemia capillare in ambulatorio e riscontra un valore glicemico di 328 mg/dl.

Viene inviata in urgenza in Diabetologia dove viene subito iniziata terapia con analogo rapido di insulina ai pasti, viene rieducata all'autocontrollo glicemico e affidata alla dietista. Dagli esami ematochimici emerge HbA1c=8,5%, funzionalità renale normale, lieve elevazione delle transaminasi (<2 x valori normali), emocromo normale, lieve glicosuria.

Il valore di C-peptide era 0,3 ng/mL e gli anticorpi GAD (glutamicodecarbossilasi), e IA2 (tyrosine phosphatase) risultavano positivi.

Nella norma risultano: screening per le complicanze, ecografia addominale e anticorpi antigliadina; positivi invece gli anticorpi antitiroperossidasi e antiTiroglobulina con normali valori di Ft3, Ft4 e TSH, denotando una condizione di eutiroidismo.

Viene pertanto posta diagnosi di Diabete Mellito su base Autoimmune ed impostato uno schema di terapia insulinica basal-bolus.

### Discussione

La gravidanza fisiologica induce insulino-resistenza che può mascherare un diabete o una ridotta capaci-

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

tà di produrre insulina<sup>(2)</sup>. L'incidenza di GDM è stata descritta tra il 2-5% con criteri diagnostici ora superati da quelli attuali, che invece fanno registrare una prevalenza doppia<sup>(3)</sup>. Tale condizione è associata ad alterata azione e difetti di secrezione dell'insulina. Le donne con GDM hanno un rischio aumentato di sviluppare un diabete tipo 2 dopo il parto, a distanza di 3-5 anni, ma anche- seppur più raramente - di sviluppare un diabete tipo 1 (DM1)<sup>(4)</sup>.

Alcuni studi negli anni scorsi hanno cercato di identificare alcuni elementi che possano essere predittivi di diabete tipo 1. Nel 1997 Fuchtenbusch e coll, in uno studio multicentrico prospettico testò 437 donne con GDM (289 trattate con la sola dieta, 148 con terapia insulinica durante la gravidanza) dosando gli anticorpi ICA (*islet cells*), GAD e IA2: concluse che tutte le donne con GDM in terapia insulinica durante la gravidanza avevano positività autoanticorpale (di GAD o IA2 o ICA) e che nel follow-up a 5 anni dal parto, il rischio di sviluppare un Diabete mellito su base autoimmune era del 17%, se positivo un solo anticorpo, del 61% se positivi due anticorpi e di 84% se positivi tutti e tre gli anticorpi dosati<sup>(5)</sup>. Il rischio di progressione a DM1 post-partum era associato anche alla parità: donne alla prima gravidanza avevano un rischio più basso di sviluppare DM (5% vs 14,7%).

In uno studio caso-controllo finlandese del 2006 sono stati dosati gli autoanticorpi anti-GAD e ICA in 435 donne con GDM, seguite per una media di 6 anni circa dopo il parto<sup>(6)</sup>: circa il 10% delle donne finlandesi con GDM sviluppava diabete entro i successivi 6 anni e la metà era di tipo 1. Fattori prognostici per lo sviluppo di DM1 erano l'età  $\leq 30$  anni, la necessità di un trattamento insulinico durante la gravidanza, la positività di anticorpi ICA e GAD. Una revisione del 2009<sup>(7)</sup> descriveva un'alta frequenza di alleli DR3 e DR4 (classicamente correlati allo sviluppo del DM1) nelle pazienti con titolo auto-anticorpale positivo e che potevano

sviluppare DM1 dopo la gravidanza o anche forme di LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood*).

In conclusione, le donne con GDM associato a componente autoimmune dovrebbero essere considerate ad alto rischio di sviluppare DM1 o LADA. Sarebbe utile programmare uno screening delle donne con GDM, per identificare quelle a maggior rischio di sviluppare DM1, a cui dedicare un follow-up post-partum strutturato ed associato ad educazione strutturata.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della salute, Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Gravidanza fisiologica: Aggiornamento 2011. SNLG-ISS, Roma, settembre 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG> (visitato il 4 luglio 2013).
2. Buchanan TA, Kjos SL: Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab* 84:1854-1857, 1999.
3. SNLG-ISS- Soc It di Diabetologia (SID)- Ass Medici Diabetologi (AMD)-Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVeAS) "Raccomandazioni per Screening e Diagnosi del Diabete Gestazionale" – settembre 2011.
4. Damm P, Kuhl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodoyez-Goffaux F, Shattock M, Bottazzo GF, Molsted-Pedersen L: Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 11:558-563, 1994.
5. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes Sep*;46(9):1459-67, 1997.
6. Järvelä IY, Juutinen J, Koskela P et al. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *DiabCare* Mar;29(3):607-12, 2006.
7. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, Nov;19(9):674-82, 2009.



## I risultati della "Survey on-line": conteggio dei carboidrati (CHO). Utilizzo nella comune pratica clinica



**A. Cimino, S. Bonfadini**  
ancim@tin.it

Unità Operativa di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Spedali Civili di Brescia

**Parole chiave:** Diabete, Terapia medica nutrizionale, Conteggio dei carboidrati, Insulina

**Key words:** Diabetes mellitus, Medical nutritional therapy, Carbohydrate counting, insulin

Il Giornale di AMD, 2013;16:454-458

### Riassunto

Il conteggio dei carboidrati è un approccio di gestione della terapia medica nutrizionale dei pazienti diabetici insulino trattati.

In Italia esistono pochi dati sulla sua applicazione nella pratica clinica quotidiana.

Questa "Survey on-line" si è proposta di conoscere quante strutture ritengono utile questo approccio, quante riescono ad utilizzarlo e quali siano gli impedimenti e le difficoltà per poterlo applicare nella comune pratica clinica.

La quasi totalità dei centri valutati (95,6%) ritiene utile il counting dei carboidrati, ma solo il 69 % riesce ad utilizzarlo nella pratica clinica. Le principali difficoltà nella sua applicazione riguardano la formazione degli operatori, la mancanza di personale e soprattutto l'assenza della figura del dietista.

Dove utilizzato, la formazione dei pazienti è realizzata sia con percorsi di gruppo che individuali. Le strutture che utilizzano il conteggio hanno espresso la necessità di una maggiore formazione per il Team.

Questa Survey potrebbe facilitare la società scientifica a sviluppare programmi per favorire l'utilizzo di questo approccio alla terapia medica nutrizionale.

### Summary

The carbohydrate counting is a management approach of medical nutrition therapy of insulin treated diabetic patients.

In Italy there are few data on its application in clinical practice. This "Online Survey" would assess how this approach using structure, and what are the impediments and difficulties to be able to apply in the clinical practice.

The 95.6% of centers assessed, believes useful counting of carbohydrates, but only 69% is able to use it in clinical practice.

The main difficulties in its application concerning the training of operators, the lack of staff and especially the absence of the figure of the dietitian.

Where used, the training of patients is organized with both group and individual courses. The structures that use carbohydrate counting, have expressed the need for more training for the Team. This Survey could facilitate the scientific society to develop programs to support use of this approach to medical nutrition therapy.

### Introduzione

La terapia insulinica intensiva ha l'obiettivo di ottenere un compenso metabolico il più vicino possibile alla normalità<sup>(1)</sup>.

Per poter raggiungere questo scopo è indispensabile che il paziente sia in grado di integrare il trattamento insulinico con la gestione dell'attività fisica e con l'alimentazione, soprattutto per quanto riguarda l'apporto di carboidrati<sup>(1,2)</sup>.

Una delle più frequenti modalità per gestire il trattamento nutrizionale si basa sullo scambio dei carboidrati. La regola fondamentale da seguire è quella di mantenere costante il contenuto di carboidrati al singolo pasto. Nella quotidianità questo è estremamente difficile: una prescrizione dietetica che preveda degli schemi rigidi senza adeguarsi alle abitudini e alle necessità di vita, difficilmente viene seguita ed è gestita dal paziente con modifiche empiriche, spesso causa di ipo ed iperglicemie.

Un diverso approccio alla terapia nutrizionale è quello basato sul "conteggio dei carboidrati": conoscendo il quantitativo di carboidrati metabolizzati da 1 Unità di insulina, il paziente è in grado di calcolare la dose corretta di insulina da praticare per quel pasto.

Il vantaggio di tale sistema e della sua applicazione nella gestione della terapia nutrizionale è stato confermato da numerosi lavori scientifici<sup>(3-6)</sup> e consigliato da numerose società scientifiche nazionali ed internazionali.

Secondo le raccomandazioni dell'American Diabetes Association<sup>(7)</sup> "il controllo della quantità di carboidrati ingeriti, attraverso la conta dei carboidrati, rimane la strategia chiave nel raggiungimento del controllo glicemico (Forza della raccomandazione A)".

Anche secondo gli Standard Italiani di cura per il Diabete<sup>(1)</sup>: "i pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina pre-prandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Per permettere ad un paziente di poter utilizzare correttamente questo approccio terapeutico, si dovrebbero realizzare dei programmi formativi volti alla conoscenza quantitativa e qualitativa dei carboidrati (cosa sono e dove si trovano). All'inizio di tale percorso il Team stabilisce una quota fissa di carboidrati ad ogni singolo pasto, trovando così la quantità di insulina in grado di "metabolizzare" adeguatamente tale apporto glucidico. Solo successivamente sarà possibile calcolare il rapporto Insulina/Carboidrati, che potrà differire in base alle caratteristiche del paziente e, nello stesso soggetto, ad ogni singolo pasto. Questo numero costituirà lo strumento attraverso il quale il paziente stimerà la dose di insulina da somministrare in base ai carboidrati assunti in quel determinato pasto.

### Scopo della Survey AMD

Per una società scientifica è sicuramente importante conoscere come i soci siano in grado di utilizzare, nell'attività clinica quotidiana, le indicazioni che provengono dalle Linee Guida e le eventuali difficoltà che ne rendono difficile la loro applicazione.

La Survey on-line rappresenta un valido strumento per monitorare l'atteggiamento ed il comportamento dei singoli clinici e delle strutture in cui operano, fornendo informazioni utili come punto di partenza per la progettazione e lo sviluppo di nuove strategie d'intervento volte al miglioramento ed alla standardizzazione dell'assistenza diabetologica.

Numerose Linee Guida<sup>(1,2,8)</sup> concordano nell'indicare che il conteggio dei carboidrati e l'utilizzo del rapporto insulina/carboidrati rappresentano una strategia necessaria da utilizzare nel trattamento intensivo del diabete; tuttavia non esistono in Italia dati certi sulla reale applicazione del conteggio nella comune pratica clinica.

Questa Survey on-line si è proposta come obiettivi:  
 conoscere quante sono le strutture che ritengono questo approccio, utile nella terapia medica nutrizionale del diabete in trattamento insulinico;

valutare quante strutture lo utilizzano nella comune pratica clinica, individuando la tipologia di pazienti avviati a tale percorso e gli strumenti utilizzati, al fine ultimo di creare un percorso unico condiviso;

conoscere gli eventuali impedimenti e le difficoltà incontrate nella reale applicazione della metodica del conteggio dei carboidrati.

### Risultati

Alla Survey on line hanno risposto oltre 600 strutture diabetologiche. Le risposte complete al questionario, che sono state utilizzate per l'analisi statistica, si riferiscono a 501 strutture: 41% situate nel Nord Italia, 20% nel Centro, 39% nel Sud e nelle Isole. Di queste il 68%

operano all'interno di strutture ospedaliere, il 22% sono strutture ambulatoriali e il 10% private.

Oltre al counting, esistono numerosi altri approcci nella gestione della terapia medica nutrizionale del paziente diabetico in trattamento insulinico. Dalla Survey emerge che quelli più frequentemente utilizzati sono le diete con scambi equivalenti e con contenuto fisso di carboidrati (Figura 1).

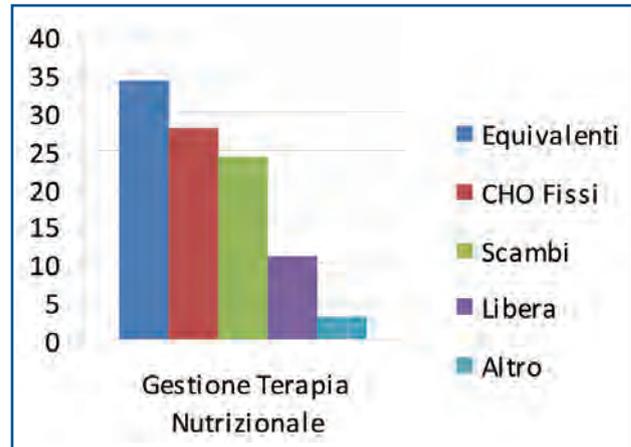


Figura 1. Approcci nutrizionali utilizzati nei pazienti in trattamento insulinico che non seguono conteggio dei CHO.

Solo 22 strutture intervistate (4,4%) ritengono il conteggio dei carboidrati non utile nella gestione della terapia medica nutrizionale dei pazienti in trattamento insulinico (Figura 2).

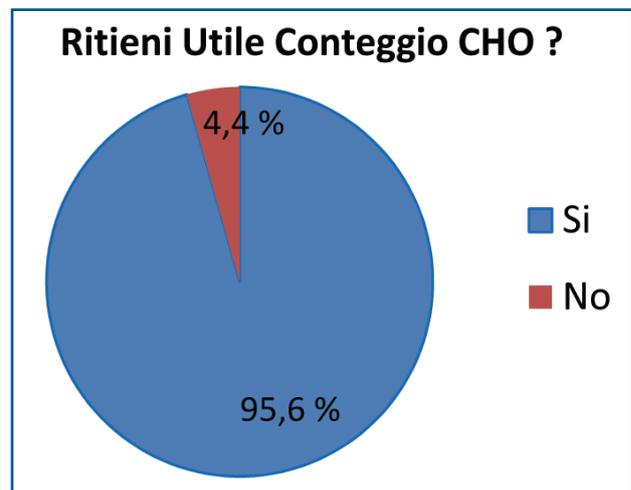


Figura 2. Strutture che ritengono utile il conteggio CHO nella terapia nutrizionale del paziente insulino trattato.

Benché la maggioranza sia concorde sull'utilità dell'istruire i pazienti all'utilizzo del conteggio dei carboidrati per la gestione della dose di insulina da somministrare al pasto, nella pratica clinica l'applicazione di tale metodica avviene solo nel 69% delle strutture (Figura 3).

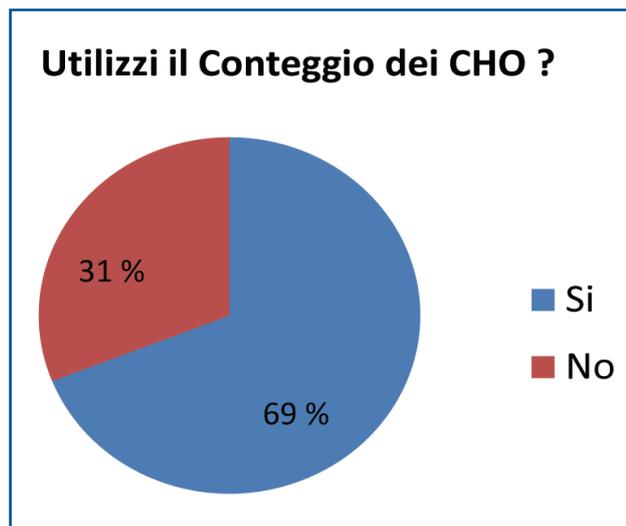


Figura 3. Strutture che utilizzano conteggio CHO nella terapia nutrizionale del paziente insulino trattato.

Pertanto circa 1/3 delle strutture diabetologiche intervistate, pur riconoscendo l'importanza di tale metodica, non sono in grado di applicarla.

Le strutture in cui appare più difficile utilizzare questo approccio nutrizionale sono quelle ambulatoriali nelle quali viene applicato solo nel 47% dei casi. Risulta molto più utilizzato dalle Unità Diabetologiche complesse (89%) e da quelle Semplici (71%) (Figura 4).

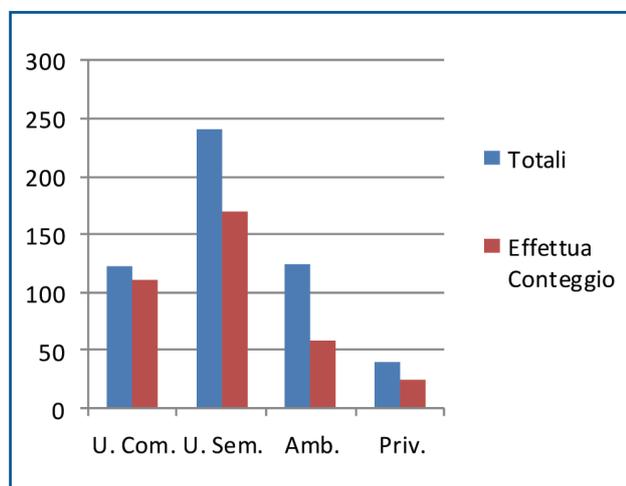


Figura 4. Tipologia di strutture che hanno risposto al questionario e quelle che utilizzano conteggio CHO nella terapia nutrizionale del paziente insulino trattato.

Diverse sono le motivazioni che potrebbero spiegare le maggiori difficoltà da parte delle strutture ambulatoriali all'utilizzo di questo approccio terapeutico. La principale risulta essere la mancata formazione. Emergono inoltre problemi legati al personale, agli spazi ed al tempo dedicati al conteggio (Figura 5).

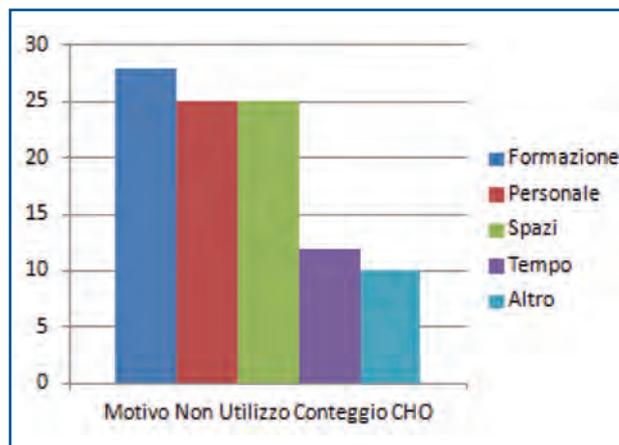


Figura 5. Motivo del mancato utilizzo del conteggio CHO nella terapia nutrizionale del paziente insulino trattato.

Per quanto riguarda il personale, l'indagine ha evidenziato una estrema eterogeneità nell'organizzazione delle strutture diabetologiche per numero di medici, infermieri ed altre figure professionali.

Occorre sottolineare che nel 42% delle strutture, non è presente la figura del dietista. Questo rappresenta sicuramente uno dei fattori limitanti l'utilizzo di tale approccio nutrizionale. Senza questa figura professionale solo il 30% delle strutture è in grado di effettuare il conteggio dei CHO, mentre tale metodica viene applicata nella quasi totalità dei centri dove è presente il dietista (Figura 6).

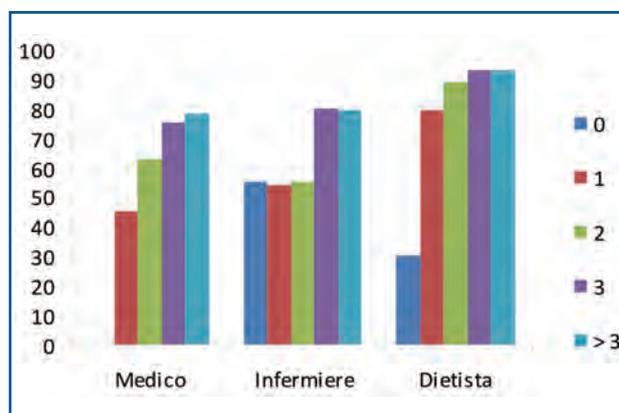


Figura 6. Numero di personale presente e % di centri che utilizzano CHO nella terapia nutrizionale del paziente insulino trattato.

Nei percorsi educativi per il conteggio dei CHO le figure più coinvolte sono quelle del medico e del dietista, generalmente all'interno di percorsi condivisi anche con il personale infermieristico (Figura 7).

Solo il 15 % delle strutture utilizza esclusivamente un approccio per gruppi di pazienti, il 37% organizza dei percorsi individuali, mentre il 48% delle strutture ha sviluppato dei percorsi che prevedono sia dei momenti di educazione individuale che di gruppo.

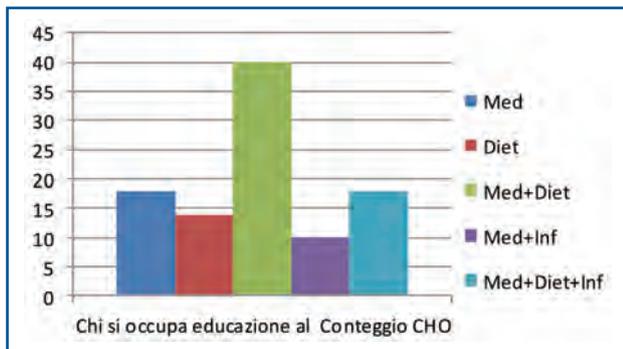


Figura 7. Figure che si occupano dell'educazione al conteggio dei CHO. Med: medico; Diet: dietista; Inf: infermiere.

Numerosi centri che hanno risposto alla Survey ritengono che questo approccio potrebbe essere utilizzato in tutti i pazienti in trattamento insulinico, indipendentemente dal tipo di diabete. Circa il 40% lo utilizzerebbe solo nei pazienti con diabete di Tipo 1° ed alcuni centri solo in situazioni particolari, come in pazienti in terapia con microinfusori di insulina (Figura 8).

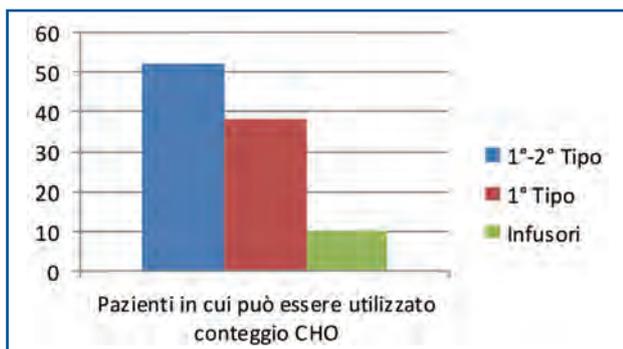


Figura 8. Tipologia dei pazienti in cui può essere utilizzato il conteggio dei CHO.

Nelle strutture che utilizzano il counting, le difficoltà riscontrate nella applicazione di tale metodica, non riguardano la formazione, il personale e gli spazi, ma il tempo necessario per poter educare i pazienti e la scarsità di personale (Figura 9).

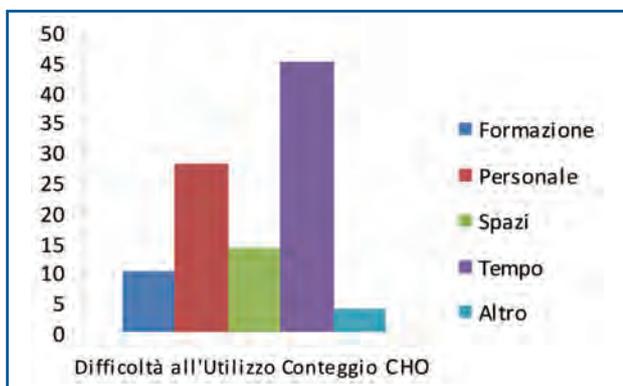


Figura 9. Difficoltà nell'utilizzo del conteggio CHO nella terapia nutrizionale del paziente insulinico trattato.

È inoltre emersa l'esigenza di avere strumenti condivisi dai team diabetologici per migliorare il percorso di formazione dei pazienti, quali per esempio calcolatori di bolo, foto dietometri e giochi interattivi (Figura 10).

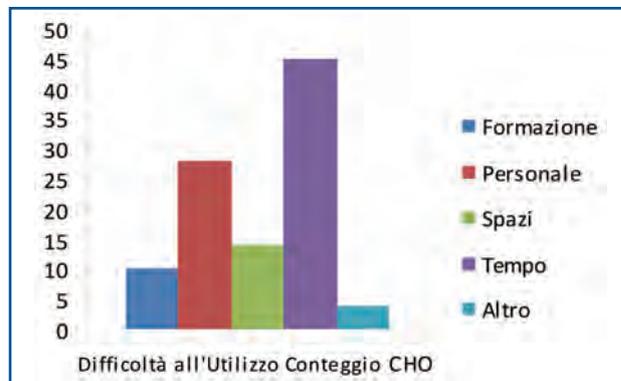


Figura 10. Materiale utile per migliorare il percorso per avviare i pazienti al conteggio dei CHO.

## Conclusioni

Il conteggio dei carboidrati è un sistema utilizzato da tempo per gestire la terapia medica nutrizionale del paziente diabetico, soprattutto se insulinico trattato<sup>(3-6)</sup>.

Numerose Linee Guida evidenziano come il controllo della quantità di carboidrati ingeriti, attraverso il counting, rimanga la strategia chiave nel raggiungimento del controllo glicemico, soprattutto nei pazienti in trattamento insulinico<sup>(1,2,7,8)</sup>.

Da questa Survey, condotta dall'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), emerge come la quasi totalità dei centri partecipanti (96%) ritenga questo approccio un valido strumento per la gestione della terapia nutrizionale del paziente insulinico trattato.

Tuttavia oltre il 30% delle strutture, soprattutto quelle ambulatoriali, non riescono a sviluppare dei programmi per poterlo utilizzare nella comune pratica clinica. I motivi sono vari sia formativi che organizzativi (personale, spazi, tempo).

Dalla indagine emerge anche come la disponibilità della figura del dietista all'interno delle strutture diabetologiche sia di fondamentale importanza per poter implementare un percorso educativo al conteggio dei carboidrati. Infatti dove non è presente, solo il 30% dei centri è in grado di avviare questi percorsi per istruire i pazienti; al contrario nella quasi la totalità dei centri dove tale figura è prevista nel Team o dove esistono forme di collaborazione, è possibile sviluppare programmi di formazione all'utilizzo del conteggio dei CHO. Pertanto, la presenza del dietista andrebbe valutata per definire i requisiti minimi che dovrebbe possedere una struttura diabetologica che ha in cura dei pazienti in trattamento insulinico.

In chi utilizza il counting come metodologia di gestione della terapia nutrizionale, sono emerse difficoltà soprattutto organizzative: carenza di tempo e personale da dedicare per realizzare il percorso educativo.

Infine nelle richieste per migliorare il percorso emerge la necessità di una formazione estesa a tutta l'equipe, la possibilità di implementare l'utilizzo di moderne tecnologie che possano aiutare i pazienti all'applicazione del conteggio dei carboidrati, come ad esempio i calcolatori di bolo ed altri materiali didattici.

La nostra società scientifica dovrebbe cogliere queste richieste e sviluppare dei programmi che rendano sempre più facile la gestione della terapia nutrizionale attraverso il conteggio dei carboidrati.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf).
2. ADA Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A Position Statement of American Diabetes Association Diab Care; 31(suppl 1): s61-s78, 2008.
3. DCCT Research Group. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial J Am Diet Assoc; 93: 768-72, 1993.
4. DAFNE Study Group type 1 diabetes: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people With dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. BMJ; 325 (5): 746-52, 2002.
5. Speight J et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled Type 1 diabetes. Diab Res Clin Pract; 89: 22-9, 2010.
6. Gunn D et al. Glycaemic control and weight / years after Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) structured education in Type 1 diabetes. Diabetic Medicine; 29: 807-12, 2012.
7. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. Diabetes Care; 35 (suppl 1): s11-s63, 2012.
8. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence 2011 <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>.



## Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete

A. Napoli<sup>1</sup>, P. Bianchi<sup>2</sup>, M.R. Cristofaro<sup>3</sup>, V. Manicardi<sup>4</sup>, M.F. Mulas<sup>5</sup>, C. Suraci<sup>6</sup>, C.B. Giorda<sup>7</sup>, A. Ceriello<sup>8</sup>  
angela.napoli@uniroma1.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università la Sapienza, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; <sup>2</sup> Dipartimento Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche ed Urologiche, Università la Sapienza, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; <sup>3</sup> UOC Diabetologia - Endocrinologia, Ospedale A.Cardarelli, ASReM Campobasso; <sup>4</sup> SC dell'Unità Internistica Multidisciplinare dell'Ospedale di Montecchio, AUSL di Reggio Emilia; <sup>5</sup> UC Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale San Martino Oristano; <sup>6</sup> UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma B; <sup>7</sup> SC Diabetologia e Malattie metaboliche, ASL TO5; <sup>8</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

**Parole chiave:** Diabete, Contraccezione, Fattori di rischio

**Key words:** Diabetes, Contraception, Risk factors



Il Giornale di AMD, 2013;16:459-463

### Riassunto

*A tutt'oggi, l'insufficiente programmazione della gravidanza in donne diabetiche è anche attribuibile ai molti timori legati all'uso della contraccezione ormonale in questa popolazione sia da parte del medico che della donna. Per tale motivo il "Gruppo Donna" ha ritenuto necessario condividere con la SIC-Società Italiana di Contraccezione e con il Gruppo Intersocietario AMD-SID Diabete e Gravidanza queste raccomandazioni, elaborate dal documento WHO, che possano guidare il medico durante il primo counseling contraccettivo in donne diabetiche.*

### Summary

*Pregnancy planning in diabetes is still insufficient also because hormonal contraception generates a great concern among women and physicians. This document extracted from WHO guidelines, was thought by 'AMD' 'Gruppo Donna' and shared with the 'Italian Society of Contraception' and 'AMD-SID' Diabetes and Pregnancy Study Group in order to give a guide for a safe and effective personalized contraception in women with different types of diabetes taking into account the presence/absence of other risk factors.*

### Introduzione

Negli ultimi trentacinque anni, la ricerca scientifica ha consentito un significativo progresso nello sviluppo di nuove metodiche contraccettive. Per quanto riguarda la contraccezione ormonale, l'evoluzione farmaceutica

nel corso degli anni ha visto la riduzione della componente estrogenica, con l'etinil estradiolo (EE) passato da 50µg fino a 15µg, l'introduzione dell'estradiolo naturale, nuovi schemi terapeutici, la contraccezione con solo progestinico e vie di somministrazione alternative. Le prime "pillole" estroprogestiniche erano infatti gravate da una importante prevalenza di effetti collaterali quali incremento ponderale, ritenzione idrica, nausea e vomito, nonché del rischio di eventi cardiovascolari e tromboembolici. Tali rischi, che possono aumentare in funzione dello stile di vita della donna e della presenza di comorbidità, si sono significativamente ridotti con la progressiva diminuzione dei dosaggi estrogenici, con le nuove combinazioni estroprogestiniche e con l'utilizzo del solo progestinico. Gli attuali metodi contraccettivi descritti dal Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use del World Health Organization<sup>(1)</sup> in funzione delle possibili controindicazioni all'uso sono i seguenti:

- contraccettivi orali combinati a bassi dosaggi ormonali;
- dispositivi Intrauterini al rame (cu-IUD) o medicati (a rilascio di levonorgestrel; LNG-IUD);
- contraccettivi combinati iniettabili;
- cerotto ormonale combinato;
- anello vaginale ormonale combinato;
- contraccettivi a base di solo progestinico: orali, iniettabili ed impianti sottocutanei.

Nonostante i progressi compiuti abbiano reso i contraccettivi ormonali sempre più efficaci e sempre meno

Il documento è a cura del Gruppo Donna AMD (Maria Rosaria Cristofaro, Cristina Ferrero, Valeria Manicardi, Maria Franca Mulas, Angela Napoli, Maria Chiara Rossi, Concetta Suraci), con la collaborazione della Prof. Paola Bianchi (Ricamatore Confermato, Università la Sapienza di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea) e del Prof. Angelo Cagnacci (Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena). È stato condiviso con la Società Italiana della Contraccezione e con il Gruppo Intersocietario AMD-SID Diabete e Gravidanza.

gravati da effetti collaterali, i rischi legati al loro impiego non sono stati del tutto azzerati<sup>(1)</sup>. Del resto la “bontà” di un metodo contraccettivo è funzione, oltre che della sua efficacia, anche dell’ innocuità, reversibilità, tollerabilità, facilità d’uso ed accessibilità. Emerge quindi prepotentemente il concetto di accettabilità del metodo da parte della donna e della coppia, accettabilità che assume pari dignità rispetto all’efficacia perché fondamentale nel determinare il tasso di continuità nell’utilizzo, reale end-point di ogni politica contraccettiva.

Inoltre, la contraccezione ormonale presenta benefici non contraccettivi con importanti risvolti positivi in ambito socio-sanitario, inclusa la prevenzione/terapia di alcune condizioni patologiche (Tabella 1).

**Tabella 1.** Benefici non contraccettivi dei contraccettivi ormonali.

Dismenorrea
Disturbi del ciclo
Dolore ovulatorio
Dolore pelvico da endometriosi
Prevenzione cancro endometrio, ovaio, colon
Prevenzione di patologie benigne della mammella (circa 50%)
Prevenzione dell’osteoporosi
Iperandrogenismo clinico ed ormonale di origine ovarica

## Programmazione della gravidanza nella donna diabetica

A prescindere da motivazioni di ordine generale, è noto che una donna diabetica debba pianificare la gravidanza in un momento di ottimale controllo metabolico al fine di ridurre i rischi di morbilità e mortalità materni e fetali (Livello di Evidenza 1)<sup>(2,3)</sup>.

La donna diabetica percepisce l’importanza di fare contraccezione, come emerge da un’indagine italiana del 2005 condotta su 667 donne affette da diabete di tipo 1 e 2. Di queste, l’89.3% ricorreva a metodi contraccettivi (30.4% contraccettivi ormonali, 12.0% IUD e 47.0% metodi naturali o di barriera); tali percentuali di utilizzo sono molto più elevate rispetto a quelle riscontrate nelle donne sane<sup>(4)</sup>.

## Parametri che determinano l’innocuità dei contraccettivi ormonali nella donna con diabete

Uno dei principali obiettivi nel disegnare il profilo di tollerabilità e innocuità di un contraccettivo ormonale nella donna diabetica è la precisa conoscenza dei suoi effetti sui rischi della malattia e in particolare:

1. sui meccanismi coagulativi in generale e sul rischio trombotico in particolare;
2. sulle principali vie metaboliche in generale e in particolare sul metabolismo dei carboidrati.

Questi aspetti non sono trascurabili, dal momento che potrebbero condizionare l’andamento del diabete preesistente e delle sue complicanze, così come anticipare la manifestazione clinica della malattia in soggetti geneticamente predisposti, ad esempio nelle donne con pregresso diabete gestazionale (Livello di Evidenza 1)<sup>(5,6)</sup>.

## Modificazione metaboliche e contraccezione

Come prevedibile, non sono state riportate alterazioni metaboliche o della coagulazione con l’uso di IUD o di IUS al levonorgestrel. Per le donne diabetiche lo IUD al rame o lo IUS medicato al levonorgestrel appaiono sicuri ed efficaci, non associati a maggiore rischio d’inflammazioni pelviche, sanguinamenti o altri inconvenienti. Lo IUD al rame non ha alcuna restrizione nelle donne con pregresso diabete gestazionale o con diabete manifesto con complicanze vascolari (classe 1 MEC = Medical Eligibility Criteria for Contraceptive) e per lo IUS medicato al levonorgestrel i vantaggi sono superiori agli svantaggi (classe 2 MEC)(Tabella 2).

**Tabella 2.** Indicazioni contraccettive nella donna con diabete: classi di rischio secondo WHO (da World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. 2009, modificata).

Condizione	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Im-pianti	Cu-IUD	LNG-IUD
<b>Diabete</b>						
Storia di diabete gestazionale	1	1	1	1	1	1
DMT1 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
DMT2 senza complicanze vascolari	2	2	2	2	1	2
Diabete con nefropatia e/o neuropatia e/o retinopatia	3/4	2	3	2	1	2
Diabete con malattia vascolare o diabete >20 anni	3/4	2	3	2	1	2

COC=contraccettivo orale combinato, P=cerotto contraccettivo combinato, R=anello vaginale combinato, POP=pillola di solo progestinico, DMPA=deposito di medrossiprogesterone acetato, NET-EN=deposito di noretisterone enantato, LNG/ETG = Impianti di levonorgestrel e impianti di etonogestrel, Cu-IUD= dispositivo intrauterino al rame, LNG-IUD= dispositivo intrauterino al levonorgestrel.

Classi di rischio: 1 (Il metodo può essere utilizzato senza restrizioni); 2 (L’utilizzo produce vantaggi che superano gli svantaggi teorici o i rischi provati); 3 (Controindicazione a quel tipo di contraccettivo salvo situazioni i cui vantaggi siano tali da superare l’esposizione ai rischi teorici o provati); 4 (Controindicazione assoluta).

La contraccezione con solo progestinici può in alcuni casi portare a una riduzione della sensibilità all'insulina<sup>(7)</sup>, ma tali alterazioni probabilmente non hanno significato clinico<sup>(8)</sup>. In donne diabetiche l'utilizzo dell'impianto sottocutaneo per due anni non ha mostrato una compromissione del metabolismo dei carboidrati né l'aggravamento delle lesioni vascolari<sup>(9)</sup>.

Studi effettuati con estro-progestinici orali contenenti un progestinico di tipo androgenico hanno evidenziato un peggioramento della sensibilità all'insulina pur in assenza di variazioni delle glicemia mentre le formulazioni combinate orali contenenti progestinici non androgenici non mostrano effetti negativi sulla sensibilità all'insulina<sup>(10)</sup>, così come l'anello vaginale<sup>(11)</sup>.

A questo proposito una Cochrane Review di Lopez e collaboratori del 2012<sup>(12)</sup>, volta ad approfondire la problematica "contraccezione ormonale e metabolismo dei carboidrati in donne non diabetiche" attraverso l'analisi sistematica della letteratura recente, ha individuato sedici studi giudicati adeguati sotto il profilo metodologico. Le conclusioni sono state che, sebbene gli effetti delle formulazioni estroprogestiniche sul metabolismo dei carboidrati siano funzione dei dosaggi della componente estrogenica e del tipo di progestinico:

1. la contraccezione ormonale ha nell'insieme uno scarso impatto sul metabolismo dei carboidrati;
2. molti degli effetti osservati sono transitori e comuni alla maggior parte delle formulazioni contraccettive esaminate;
3. le formulazioni contenenti molecole progestiniche strutturalmente più vicine al progesterone naturale dovrebbero essere preferite perché ad impatto metabolico potenzialmente minore.

A fronte dei risultati del Wisconsin Epidemiological Study<sup>(13)</sup>, secondo cui il rischio relativo di comparsa e progressione di retinopatia diabetica o ipertensione arteriosa è condizionato dal tipo di contraccezione ormonale (alto/basso dosaggio) e dalla durata di utilizzo, una Cochrane Review del 2013<sup>(14)</sup> conclude che le evidenze scientifiche sono insufficienti per affermare se le formulazioni contraccettive a base di estroprogestinici e progestinici soli agiscano diversamente dalla contraccezione non ormonale sul metabolismo glucidico, lipidico e sulla comparsa e/o progressione delle complicanze diabetiche.

## Prevenzione delle complicanze trombotiche

Tra le rare complicanze associate alla contraccezione con EP, la più rilevante è la trombosi venosa (TV). Nelle donne in età fertile si tratta di un evento molto raro. Pur non essendo disponibili dati certi per l'Italia, la sua incidenza è stimabile complessivamente in 4-7 casi l'anno ogni 10.000 donne, 1-2 dei quali sono attribuibili alla contraccezione estro-progestinica (EP). Questa determina anche un aumento molto modesto

dell'incidenza di trombosi arteriosa, stimabile tra 0,06 e 0,4 casi/anno ogni 10.000 donne rispetto a valori di base di circa 2 casi ogni 10.000 donne in età fertile. Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha elaborato nel 2008 un documento di consenso per guidare il counseling contraccettivo con particolare attenzione alla prevenzione della malattia tromboembolica (Conferenza Nazionale di Consenso)<sup>(15)</sup>. Si è stabilito che: il rischio di trombosi venosa con gli EP di "terza generazione" (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) è circa doppio rispetto a quello delle formulazioni di "seconda generazione" (contenenti levonorgestrel) e che tale differenza è limitata al primo anno d'uso. Al momento della prescrizione di un contraccettivo estroprogestinico, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (contenente un progestinico di II generazione con 20-30 microgrammi di estrogeno).

Tuttavia recenti dati ci dicono che nei contraccettivi combinati l'utilizzo di progestinici più androgenici, come il levonorgestrel (II generazione), induce un maggior rischio di stroke rispetto a progestinici meno androgenici<sup>(16)</sup>. Allo stesso modo Monster e coll.<sup>(17)</sup> hanno evidenziato che in donne diabetiche l'uso di contraccettivi estroprogestinici con progestinici di II generazione si associa a microalbuminuria e che questo non si evidenzia quando l'associazione contenga progestinici di III generazione (gestodene o desogestrel). Queste osservazioni sul versante arterioso sono di particolare interesse, di fatto contrastando le indicazioni di scelta preferenziale per i progestinici di II generazione.

Da sottolineare che la contraccezione ormonale solo progestinica non presenta alcun aumento di rischio di TEV. Nelle linee guida del WHO la contraccezione ormonale con solo progestinico è classificata nei gruppi 1 e 2 (cioè possibile utilizzo) nelle pazienti con trombofilia, con fattori di rischio cardiovascolari o con tromboembolia venosa (anche pregressa). La pillola con solo progestinico a base di desogestrel non è stata associata ad un aumentato rischio di TEV; infatti, il presunto maggior rischio tromboembolico associato alla terza generazione di progestinici, rispetto alla seconda è riferito solamente alle combinazioni estroprogestiniche, essendo il rischio tromboembolico correlabile all'uso dell'estrogeno<sup>(1)</sup>.

## La contraccezione nelle donne diabetiche

### Raccomandazioni attuali

Attualmente i criteri di riferimento unanimemente accettati sono quelli contenuti nell'ultima versione del documento del WHO<sup>(1)</sup>.

In particolare, il WHO individua 4 classi di rischio per la popolazione generale:

- 1) Il metodo può essere utilizzato senza restrizioni.

- 2) L'utilizzo produce vantaggi che superano gli svantaggi teorici o i rischi provati
- 3) Controindicazione a quel tipo di contraccettivo salvo situazioni i cui vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati.
- 4) Controindicazione assoluta.

Nella Tabella 2 sono riportate le indicazioni contraccettive nella donna affetta da diabete mellito

Alcune patologie quali obesità, ipertensione, presenza di malattie cardiovascolari accertate, dislipidemie, possono essere più frequentemente rappresentate nelle donne diabetiche, e il diabete stesso rappresenta un rischio aggiuntivo di malattia cardiovascolare (Tabella 3).

Tabella 3. Indicazioni contraccettive nelle donne con malattie cardiovascolari: classi di rischio secondo WHO (da World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. 2009, modificata).

Condizione	COC P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG ETG Impianti	Cu-IUD	LNG-IUD
Malattie cardiovascolari Fattori di rischio multipli per CVD (età, fumo, diabete, ipertensione, obesità)	3/4	2	3	2	1	2

COC=contraccettivo orale combinato, P=cerotto contraccettivo combinato, R=anello vaginale combinato, POP=pillola di solo progestinico, DMPA=deposito di medrossiprogesterone acetato, NET-EN=deposito di noretisterone enantato, LNG/ETG=impianti di levonorgestrel e impianti di etonogestrel, Cu-IUD=dispositivo intrauterino al rame, LNG-IUD= dispositivo intrauterino al levonorgestrel.

Classi di rischio: 1 (Il metodo può essere utilizzato senza restrizioni); 2 (L'utilizzo produce vantaggi che superano gli svantaggi teorici o i rischi provati); 3 (Controindicazione a quel tipo di contraccettivo salvo situazioni i cui vantaggi siano tali da superare l'esposizione ai rischi teorici o provati); 4 (Controindicazione assoluta).

Tra queste donne l'età sopra i trentacinque anni si pone come controindicazione all'uso di estroprogestinici, ma non di progestinici soli, quando associata ad altri fattori di rischio come il diabete. Il fumo allo stesso modo si presenta come fattore di rischio per gli estroprogestinici, ma non per i progestinici, dopo i trentacinque anni in donne con altri fattori di rischio cardiovascolare. L'ipertensione di per sé rappresenta da sola una controindicazione all'uso di estroprogestinici, ma non dei progestinici. L'obesità infine può limitare l'efficacia di alcuni tipi di contraccettivi estroprogestinici (cerotto transdermico). L'obesità aumenta il rischio di TEV. Questo incremento è per le linee guida della WHO insufficiente a considerare l'obesità come un fattore limitante l'uso dei contraccettivi estroprogestinici<sup>(1)</sup>. Allo stesso modo l'obesità non controindica l'uso di progestinici secondo la Society of Family Planning<sup>(18)</sup> e la review di Lopez<sup>(19)</sup>.

## Raccomandazioni per la contraccezione ormonale nella donna con diabete

Sulla scorta dei dati della letteratura si è scelto di adeguare le nostre raccomandazioni a quelle stilate dalla WHO e per buona parte accolte anche negli Stati Uniti<sup>(20,21)</sup>.

Pertanto, alcune raccomandazioni sono auspicabili durante il primo "counseling" contraccettivo (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A):

1. Anamnesi personale, per stabilire l'esistenza di eventuali controindicazioni assolute.
2. Familiarità per malattie cardiovascolari in età giovanile (<50 aa per uomini e donne).
3. Durata della malattia diabetica.
4. Valutazione delle complicanze del diabete.
5. Valutazione della PA.
6. Valutazione del BMI.

Nella donna con diabete la contraccezione ormonale può essere prescritta secondo le seguenti indicazioni:

La contraccezione estroprogestinica può essere utilizzata *solo* se in presenza di diabete senza complicanze vascolari (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).

La contraccezione solo progestinica (POP, impianto sottocutaneo, IUS) può essere utilizzata *sempre* anche in presenza di complicanze vascolari (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).

In presenza di comorbidità, la contraccezione estroprogestinica è quasi sempre controindicata (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).

In presenza di comorbidità può essere utilizzata una contraccezione solo progestinica (POP, impianto sottocutaneo, IUS) (Livello di Evidenza I, Forza della Raccomandazione A).

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. World Health Organization. 2009; Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009>.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ. 336:714, 2008.
3. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. Postgrad Med. 120:E01-9, 2008.
4. Napoli A, Colatrella A, Botta R, Di Cianni G, Fresa R, Gamba S, Italia S, Mannino D, Piva I, Suraci C, Tonutti L, Torlone E, Tortul C, Lapolla A; Italian Diabetic Pregnancy Study Group. Contraception in diabetic women: an Italian study. Diabetes Research and Clinical Practice 67, 267-72, 2008.
5. Damm P, Mathiesen ER, Petersen KR, Kjos S. Contraception After Gestational Diabetes. Diabetes Care 30 (Supplement 2): 236-41, 2007.
6. Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. Diabetes Metab. 36:566-74, 2010.

7. Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception* 72:443-6, 2005.
8. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 63:137-41, 2001.
9. Vicente L, Mendonça D, Dingle M, Duarte R, Boavida JM. Etonogestrel implant in women with diabetes mellitus. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 13:387-95, 2008.
10. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial. *Contraception* 79:111-6, 2009.
11. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonogestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception* 80:34-9, 2009.
12. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 4:CD006133.
13. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Exogenous Estrogen Exposure And Changes In Diabetic Retinopathy: The Wisconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 22: 1984-7, 1999.
14. Visser J, Snel M, Van Vliet HAAM. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2 (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 3:CD003990.
15. Conferenza nazionale di consenso. Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estrogeni progestinici in età riproduttiva. Roma, 18-19 Settembre 2008.
16. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 366:2257-66, 2012.
17. Monster TBM, Janssen WMT, de Jong PE, de Jong-van den Berg LTW; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study Group. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med*. 161:2000-5, 2001.
18. Society of Family Planning. Research, Research and Leadership; Clinical Guidelines: Contraceptive considerations in obese women *Contraception* 80: 583-90, 2009.
19. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women (Review) a Cochrane review, by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library, by JohnWiley & Sons, Ltd, 2010; Issue 7 <http://www.thecochranelibrary.com>.
20. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 59:1-86, 2010.
21. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. Adaptation of the World Health Organization's Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use for use in the United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341, USA. *kmc6@cdc.gov*. *Contraception* 82:3-9, 2010.



## Fattori predittivi dell'efficacia di liraglutide nel trattamento del diabete di tipo 2



M. Monesi, E. Rinaldo, F. Beretta,  
R. Graziani, L. Penna, F. Tomasi

m.monesi@ospfe.it

UO Diabetologia, Dietologia e Nutrizione  
Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria  
"Sant'Anna" Ferrara

**Parole chiave:** GLP-1i, Incretine, Diabete tipo 2, Obesità, Terapia

**Key words:** GLP-1i, Incretins, T2DM, Obesity, Therapy

### Riassunto

Studio osservazionale, retrospettivo su 45 soggetti con DM2 posti in trattamento con liraglutide dopo fallimento della terapia con ipoglicemizzanti orali.

**Scopo del lavoro.** Valutare la sicurezza e l'efficacia di liraglutide sulle variazioni di HbA1c e peso, individuando i principali fattori predittivi in relazione ad età, BMI, compenso glicemico, durata di malattia e terapie associate.

**Casistica e metodi.** Abbiamo esaminato le variazioni di HbA1c, peso e BMI a 4, 8 e 12 mesi dall'inizio della terapia con Liraglutide. È stata condotta una valutazione a 4 mesi delle variazioni di HbA1c e peso in relazione a età, BMI, compenso glicemico, durata di malattia e terapie associate.

**Risultati.** È stata osservata una riduzione significativa di HbA1c di 1,2% nel primo quadrimestre, con ulteriore riduzione nei mesi successivi ed anche analoga riduzione significativa di peso e BMI. I soggetti con durata di malattia inferiore mostrano riduzione di glicata e di peso significativamente maggiori; i pazienti con livelli iniziali di HbA1c >9% mostrano un maggiore calo dei livelli di glicata, mentre i soggetti con BMI più elevato ottengono un maggiore calo ponderale.

**Conclusioni.** Si evidenzia l'efficacia di Liraglutide su HbA1c e peso corporeo nell'uso clinico ed un ruolo indipendente del farmaco su HbA1c e peso; chi presenta prima del trattamento minore durata di malattia, minore BMI e maggiore scompenso glicemico ottiene maggiori benefici in termini di riduzione della glicata; nei soggetti caratterizzati da minore durata di malattia, maggiore BMI e concomitante uso di metformina si realizza un maggiore calo ponderale.

### Summary

A retrospective, observational study was conducted on 45 subjects with T2DM treated with liraglutide (add-on) after failure of oral hypoglycemic agents.

**Aim.** To evaluate safety and efficacy of liraglutide on changes in HbA1c and weight, identifying the main predictive factors in relation to age, BMI, glycemic control, duration of diabetes and related therapies.

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

**Methods.** We examined the changes in HbA1c, weight and BMI at 4, 8 and 12 months after the start of therapy with liraglutide. Changes in HbA1c and weight in relation to age, BMI, glycemic control, duration of diabetes and related therapies were evaluated after 4 month-therapy.

**Results.** We observed a significant reduction in HbA1c of 1.2% in the first quarter, with a further reduction in the following months and a similar significant reduction in weight and BMI. Patients with shorter disease duration showed a significantly greater reduction in glycated haemoglobin and body weight; patients with initial levels of HbA1c >9% showed a greater drop in the levels of glycated haemoglobin, while subjects with higher BMI get a greater weight loss.

**Conclusions.** The study demonstrates the effectiveness of liraglutide on HbA1c and body weight in subjects with T2DM after failure of oral hypoglycemic agents, and an independent role of the drug on HbA1c and weight, patients with shorter duration of disease, lower BMI and higher glycaemic rates before treatment get more benefits in terms of reduction in glycated haemoglobin; patients with shorter duration of illness, higher BMI, and concomitant use of metformin achieved a greater weight loss.

### Introduzione

Numerose evidenze cliniche hanno comprovato l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla riduzione delle complicanze macro e microangiopatiche del diabete tipo 2. Tuttavia è noto che una larga percentuale della popolazione di soggetti diabetici non raggiunge gli obiettivi del trattamento ipoglicemizzante<sup>(1)</sup>. Gli ostacoli che si frappongono al raggiungimento degli obiettivi di cura sono molti e possono essere, a grandi linee, classificati come problemi legati ad inerzia terapeutica, all'organizzazione del sistema sanitario, alla compliance dei pazienti e alla relativa inefficacia delle terapie finora disponibili.

In merito a quest'ultimo problema, l'impiego di farmaci per la cura del diabete di ultima generazione può facilitare una più precoce intensificazione della terapia nei soggetti in cui i trattamenti di prima e seconda linea non consentano di mantenere il target terapeutico. Liraglutide appartiene alla classe degli incretinomimetici; si tratta di un analogo del GLP-1 che in studi randomizzati e controllati ha dimostrato di migliorare significativamente il controllo glicemico quando usato in monoterapia e in combinazione con i trattamenti ipoglicemizzanti tradizionali. Inoltre, negli studi a breve e lungo termine Liraglutide ha indotto calo ponderale nei soggetti con diabete tipo 2.

### Scopo dello studio

Lo studio in primo luogo si prefigge di riconoscere gli aspetti terapeutici di Liraglutide all'interno della pratica clinica; ciò è significativo poiché permette di verificare se i risultati di efficacia e tollerabilità ottenuti in

setting sperimentali siano riproducibili nel contesto della quotidiana attività ambulatoriale di una unità operativa ospedaliera di Diabetologia.

La seconda parte dello studio è volta a verificare se esistono delle variabili presenti nella popolazione in esame che possano influire sulla maggiore o minore efficacia di Liraglutide, dal punto di vista del controllo glicemico e delle modifiche del peso corporeo.

## Materiali e metodi

Il presente studio, osservazionale e retrospettivo, è stato condotto analizzando la casistica relativa a 45 soggetti affetti da diabete tipo 2, seguiti presso l'U.O. di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Sant'Anna" di Ferrara.

I soggetti in esame sono stati posti in terapia con Liraglutide (*add-on*) dopo riscontro di livelli plasmatici di emoglobina glicata >7.5% in secondary failure, ovvero in corso di terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina e/o sulfaniluree, pioglitazone) al massimo dosaggio consigliato o tollerato, che in precedenza avevano raggiunto un corretto compenso metabolico. L'associazione con Liraglutide è stata preferita, rispetto ad altre terapie ipoglicemizzanti, nei pazienti con un BMI oltre il limite del normopeso.

Tutti i pazienti hanno iniziato la terapia con Liraglutide (in associazione ai farmaci antidiabetici impiegati in precedenza) al dosaggio di 0.6 mg in monosomministrazione giornaliera, iniettato sottocute generalmente prima del pasto principale, per 1 settimana. Dopo questo periodo, in assenza di eventi avversi, è stata raggiunta la dose di 1.2 mg/die che nei soggetti in esame non è stata ulteriormente incrementata.

I dosaggi degli ipoglicemizzanti orali sono stati generalmente mantenuti ai livelli precedenti l'inizio della terapia con Liraglutide, a meno che non si rendessero necessarie successive titolazioni per conseguire un migliore compenso glicemico o per contenere il rischio di ipoglicemia.

La popolazione di soggetti inizialmente valutati per lo studio comprendeva 74 pazienti di cui 45 sono risultati eleggibili; dei rimanenti 29 pazienti, 21 sono stati esclusi perché in terapia da meno di 4 mesi, 8 invece non hanno completato il periodo di osservazione in quanto hanno sospeso la terapia per inadeguata risposta al trattamento (n. 2), per mancata compliance alla terapia iniettiva (n. 3) o per eventi avversi (n. 3). Questi ultimi, classificati come non gravi, sono stati inquadrati come intolleranze gastro-intestinali.

Alla visita in cui è stata indicata per la prima volta la terapia con Liraglutide sono stati raccolti i dati demografici (età, sesso, durata del diabete), e i dati clinici (peso, indice di massa corporea, emoglobina glicata, terapie concomitanti), questi ultimi rilevati ad ogni controllo successivo (in tutti a 4 mesi, e dove disponibili anche a 8 e 12 mesi di terapia). Dei 45 pazienti esaminati,

all'inizio dell'osservazione 23 risultavano in monoterapia con metformina, 4 in monoterapia con sulfaniluree, 15 con associazione metformina/sulfaniluree, 3 in monoterapia con pioglitazone.

Tutti i 45 pazienti sono stati rivalutati a 4 mesi di terapia, mentre i dati a 8 mesi erano disponibili per 28 pazienti, quelli a 12 mesi per 17 soggetti. Gli end-point principali comprendono la valutazione delle variazioni di emoglobina glicata, peso e indice di massa corporea a 4, 8 e 12 mesi dall'inizio della terapia con Liraglutide.

È stata successivamente condotta in tutti e 45 i soggetti esaminati una valutazione a 4 mesi della variazione di HbA1c e peso corporeo suddividendo i soggetti in terzili per età, durata di malattia, BMI, compenso glicemico e terapie associate per evidenziare eventuali fattori predittivi della maggiore o minore efficacia del trattamento con Liraglutide.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando l'analisi della varianza nel confronto tra gruppi e l'analisi della regressione per valutare la relazione tra variabili quantitative.

## Risultati

### Efficacia su compenso glicemico e peso corporeo

I 45 soggetti in esame (21F, 24M) presentano un'età media di 61.7±7.6 anni e una durata media di malattia pari a 9.3±4.6. I valori medi basali di HbA1c risultano pari a 8.7%, il peso medio di 103.4 kg, il BMI di 36.8 kg/m<sup>2</sup>. Per quanto riguarda l'emoglobina glicata, si rileva una riduzione pari a -1,2% (p<0,000001) nel primo quadrimestre di terapia che tende ad accentuarsi nel gruppo di soggetti seguiti all'ottavo e dodicesimo mese (Figura 1).

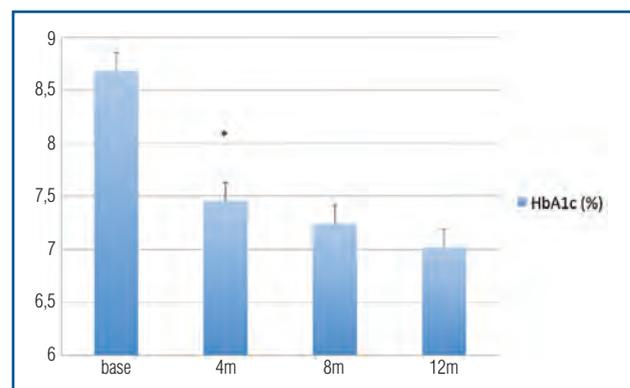


Figura 1. Variazioni di HbA1c in corso di terapia con Liraglutide. \*p<0,000001.

Analogamente all'emoglobina glicata, anche peso corporeo e BMI mostrano una riduzione dei valori rispetto all'inizio della terapia: in particolare la riduzione media di peso è pari a -4 kg nel primo quadrimestre (p<0.0000001),

fino a -6 kg nei soggetti valutati a 12 mesi dall'inizio della terapia; il BMI si riduce di -1.1 kg/m<sup>2</sup> nel primo quadrimestre (p<0.00001), fino a 2.82 kg/m<sup>2</sup> nei soggetti valutati a 12 mesi dall'inizio della terapia (Figura 2).

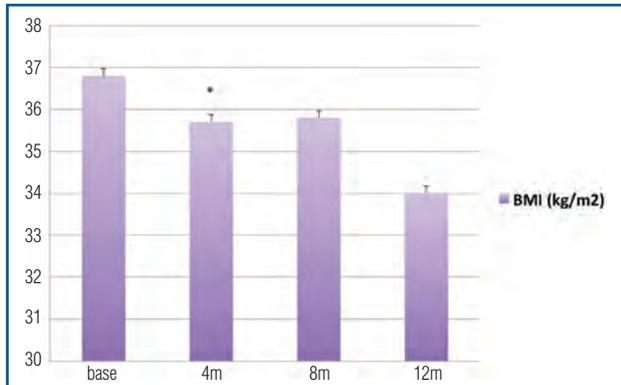


Figura 2. Variazioni di BMI in corso di terapia con Liraglutide. \*p<0,000001.

La seconda parte dello studio ha come obiettivo quello di osservare se vi sono delle variabili in grado di influenzare gli outcome clinici in corso di terapia con Liraglutide. Si è quindi proceduto a valutare le variazioni della glicata e del peso corporeo dopo 4 mesi di terapia rapportandole alle seguenti variabili della popolazione in esame: durata di malattia, BMI, compenso glicemico, età.

### Durata di malattia

La prima variabile considerata è la durata di malattia: il campione è stato diviso in tre gruppi (0-7 anni, 8-12 anni, >12 anni); è stato poi valutato se all'interno dei diversi gruppi vi sia stata una diversa risposta alla terapia, in termini di variazione di emoglobina glicata e di peso.

Per quanto riguarda la variazione dell'emoglobina glicata il confronto tra gruppi ha mostrato, pur senza significatività statistica, una tendenza alla maggior riduzione nei pazienti con minor durata di malattia (Figura 3). L'analisi della regressione non mostra in questo caso una correlazione significativa tra le due variabili.

Analizzando la variazione del peso corporeo in rapporto alla durata di malattia, il confronto tra gruppi non

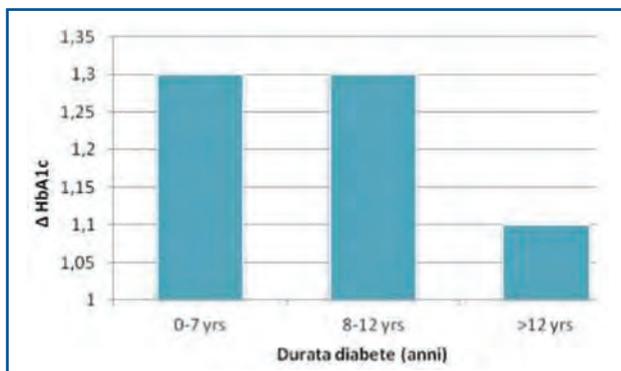


Figura 3. Durata diabete vs. variazione di HbA1c.

raggiunge la significatività statistica, ciononostante è interessante notare come vi sia una tendenza alla maggior perdita di peso nei pazienti con minor durata di malattia, dato confermato dall'analisi della regressione, che evidenzia la presenza di una correlazione positiva tra le due variabili (p <0.05, Figura 4).

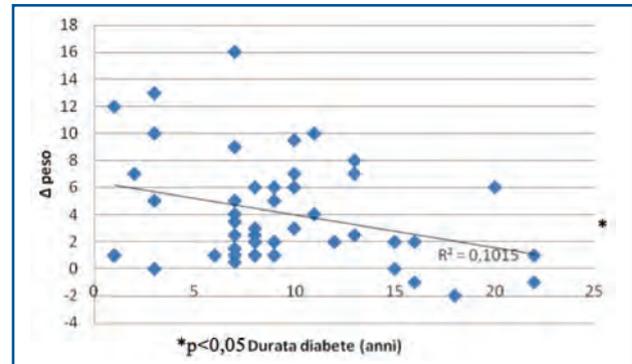


Figura 4. Durata diabete vs. variazione di peso; confronto tra gruppi e regressione.

### BMI

La seconda variabile presa in considerazione e rapportata alle variazioni di emoglobina glicosilata e di peso è il BMI dei soggetti all'inizio del trattamento.

L'analisi delle variazioni della glicata, pur senza raggiungere la significatività statistica, mostra una tendenza ad una maggiore efficacia nei pazienti con più basso BMI (Figura 5).

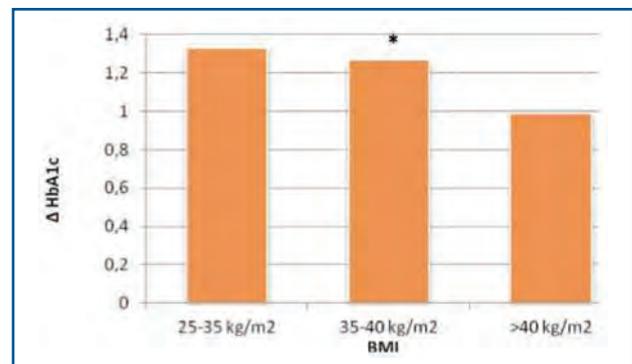


Figura 5. BMI di partenza vs. variazione di HbA1c. \*p<0,05.

Correlando le variazioni di peso indotte dalla terapia con il BMI di partenza, si nota una migliore responsività alla terapia da parte dei pazienti con maggior BMI con valori statisticamente significativi (p <0.05). Il dato è confermato dall'analisi della regressione, che mostra una correlazione significativa (p<0.05, Figura 6).

### Emoglobina glicata

La terza valutazione riporta le variazioni di glicata e peso corporeo con il compenso glicemico di partenza. Non sorprendentemente viene statisticamente confermato dal confronto tra i gruppi (p <0.05) come il calo

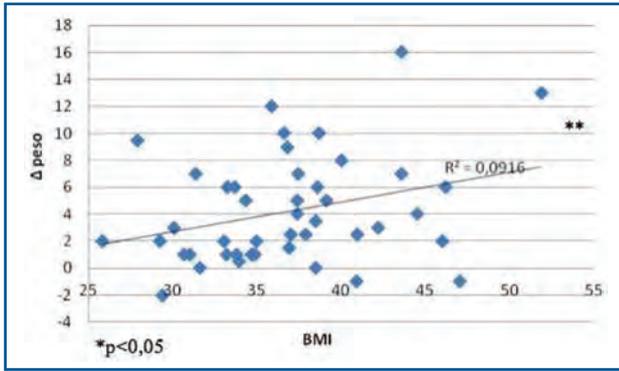


Figura 6. BMI di partenza vs. variazione di peso.

dell'emoglobina glicata sia effettivamente proporzionale al valore di glicata iniziale; tanto maggiore è il valore di partenza, tanto più importante la sua riduzione conseguente al trattamento. L'analisi della regressione conferma la correlazione positiva tra le due variabili ( $p < 0,000001$ , Figura 7).

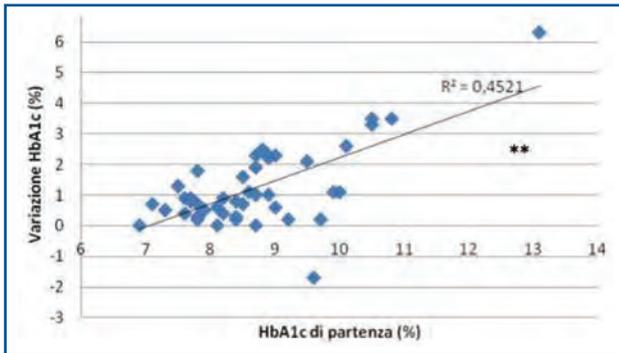


Figura 7. Compenso glicemico di partenza (%) vs variazione di HbA1c; \*\* $p < 0,000001$ .

La successiva valutazione è relativa alla relazione che intercorre tra la variazione del peso nei primi quattro mesi di terapia in base ai valori iniziali di emoglobina glicata (Figura 8); in questo caso si nota che la variazione del peso indotta dalla terapia non dipende dal compenso glicemico iniziale. L'analisi della regressione relativa a tali parametri conferma la mancanza di una correlazione.

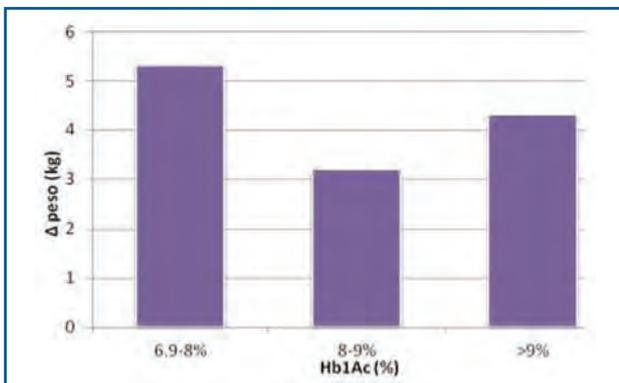


Figura 8. Hb1Ac di partenza vs. variazione di peso.

## Età

La quarta analisi, prevede una divisione dei pazienti in base all'età anagrafica; si evidenzia che l'età non impatta in maniera rilevante sulle variazioni dell'emoglobina glicata e del peso corporeo indotte dalla terapia con Liraglutide.

## Ippoglicemizzanti orali

La divisione in gruppi basata sulle terapie concomitanti con ippoglicemizzanti orali, mostra un calo di HbA1c in ogni caso (Figura 9). I risultati mostrano un calo oltre il punto percentuale per tutte le combinazioni contenenti metformina.

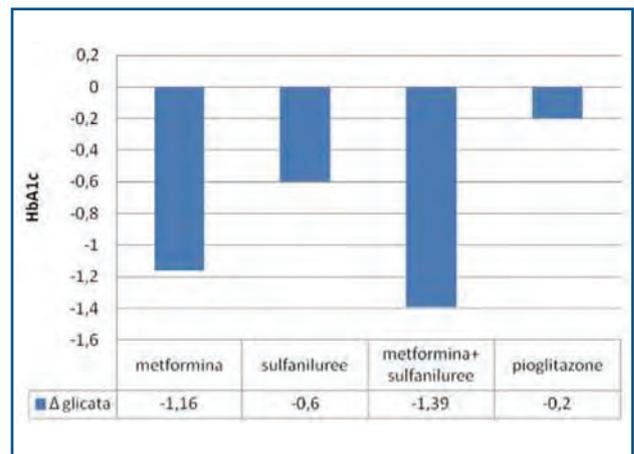


Figura 9. Variazione di HbA1c in relazione alle terapie ippoglicemizzanti associate.

Anche il calo del peso è stato messo in relazione con il tipo di terapie combinate e si può notare che solamente l'associazione con sulfaniluree comporta un incremento di peso, mentre l'associazione con metformina, pioglitazone e la triplice terapia determinano importante calo ponderale (Figura 10).

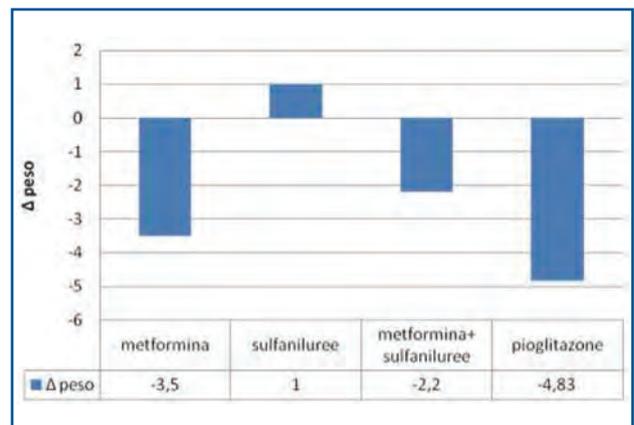


Figura 10. Variazione di peso in relazione alle terapie ippoglicemizzanti associate.

## Conclusioni

In un recente documento di consenso emesso dall'American Diabetes Association (ADA) e dall'European Association for the Study of Diabetes (EASD) si raccomanda l'impiego di incretino-mimetici in quei pazienti con diabete non controllato, definito da livelli di emoglobina glicata >7%, caratterizzati da eccesso di peso o da aumentato rischio di ipoglicemie gravi<sup>2</sup>. Gli standard italiani pubblicati dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID)<sup>(3)</sup> prevedono tra le scelte terapeutiche l'associazione di un incretino-mimetico come secondo step terapeutico in caso di fallimento della monoterapia con metformina. Questo studio osservazionale, ottenuto nel setting della reale pratica clinica, mostra come l'utilizzo di Liraglutide in associazione agli ipoglicemizzanti orali determini un significativo miglioramento del compenso nella maggior parte dei pazienti diabetici, dimostrato da un importante decremento dei livelli plasmatici di emoglobina glicata. I dati sulla tolleranza del farmaco riflettono quanto riportato in analoghi studi<sup>(4)</sup>, e confermano il basso impatto degli effetti collaterali, di entità non grave e prevalentemente a carico dell'apparato gastro-intestinale. Dunque l'introduzione di Liraglutide nei pazienti affetti da diabete tipo 2 che non sono più in grado di mantenere il compenso glicemico in corso di terapia convenzionale può determinare un rapido e persistente miglioramento dei livelli glicemici e una riduzione del peso corporeo; questo studio dimostra che, in associazione ad un'adeguata terapia nutrizionale e ad una corretta attività fisica, tali effetti benefici si mantengono e tendono a migliorare ulteriormente anche fino ad un anno di follow-up nella maggior parte dei pazienti.

Già a 4 mesi di terapia, i dati rispecchiano quelli rilevati dai trial clinici di Liraglutide in monoterapia e in terapia combinata<sup>(5-8)</sup>, confermando l'efficacia del farmaco nella terapia del diabete di tipo 2; i valori dell'emoglobina glicata a dodici mesi arrivano in media al target di 7% e il peso a -6 kg. Il calo si mostra, per entrambi i parametri, rapido e incisivo e viene mantenuto nel tempo, senza necessità di aumentare il dosaggio.

I soggetti che ottengono un miglior controllo glicemico con Liraglutide sono caratterizzati da una minore durata di malattia e, in parte, da un minore BMI; un calo glicemico di maggiore entità si verifica in coloro che presentano un più elevato livello di emoglobina glicata all'inizio della terapia.

La miglior risposta sul versante della riduzione di peso si ottiene invece in coloro che presentano all'inizio della terapia un maggiore BMI e che da meno tempo sono affetti da diabete; in tal senso anche l'associazione con metformina si dimostra più vantaggiosa.

La variazione della glicata rispetto al BMI di partenza è stata considerata da altri studi già presenti in letteratura<sup>(9)</sup>, rispetto ai quali tuttavia si evidenzia una tendenza opposta; nella nostra casistica la riduzione di HbA1c tende ad essere maggiore nei pazienti che parto-

no da un BMI più basso. Concorde con la letteratura è invece il risultato che indica un maggiore calo ponderale nei soggetti con un più alto BMI di partenza.

Sulla base di tali riscontri il nostro studio conferma le diverse e indipendenti azioni farmacologiche in termini di efficacia sul compenso glicemico e sul calo ponderale. In altre parole l'efficacia del farmaco sul compenso glicemico non è attribuibile esclusivamente al calo ponderale indotto dalla terapia.

I dati relativi al calo dell'emoglobina glicata in funzione delle terapie combinate con altri ipoglicemizzanti orali, ricalcano sostanzialmente i risultati ottenuti dai trial di registrazione e cioè una funzionalità più incisiva di Liraglutide in combinazione con metformina (o metformina associata a sulfaniluree)

Anche quando rapportate al calo ponderale, le terapie combinate riconfermano ciò che già gli studi succitati avevano sottolineato, ossia che l'utilizzo di sulfaniluree è associato ad un effetto sfavorevole sul peso corporeo<sup>(5)</sup>. Nel nostro studio la terapia con pioglitazone in associazione a liraglutide ha determinato una riduzione media di -4,83 kg; in realtà solamente 3 pazienti facevano uso di questo farmaco per cui il campione risulta troppo poco numeroso per poterne trarre delle indicazioni certe.

Osservando la popolazione su cui si è svolta l'indagine, si nota una bassa incidenza di eventi avversi, classificati come non gravi. Meno del 6% del campione iniziale di pazienti ha interrotto la terapia prima del dovuto.

Secondo la nostra esperienza e a conclusione di questo studio possiamo sostenere l'utilità e la sicurezza dell'utilizzo di Liraglutide nella terapia del DMT2, e l'importanza di un corretto posizionamento del farmaco per l'ottenimento dei target terapeutici desiderati.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Annali AMD 2012. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011), <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf>.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. 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*. 2009 Jan;32(1):193-203.
3. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Infomedica, Torino, 2010 [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2010/2010-2010\\_linee\\_guida.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf).
4. EMA – European Medicines Agency, European Public Assessment Report: Victoza ® [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf).
5. Garber A, Henry R, Garcia-Hernandez PA, Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD3 mono): a randomized, 52-week phase III, double-blind, parallel-treatment trial [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online September 25, 2008.

6. Marre M, Shaw J, Brandle M, 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). *Diabetes Med Mar*;26(3):268-78. 2009.
7. Zinman B, Gerich J, Buse JB, 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 Jul*;32(7):1224-30. Epub 2009 Mar 16. 2009.
8. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of Liraglutide, Glimepiramide, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: The LEAD 2 study. *Diabetes care, Jan*;32(1):84-90, 2009.
9. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*; 344: d7771. 2012.

## Autogestione e monitoraggio glicemico nel paziente con diabete insulinotratato in relazione al consumo di un pasto standard (Progetto Pa.sto sta.ndard - AMD Regione Campania)



A. Botta<sup>8</sup>, A. Perrelli<sup>1</sup>, U. Amelia<sup>4</sup>, R. Acampora<sup>1</sup>, C. Aragiusto<sup>1</sup>, P. Auletta<sup>1</sup>, A. Bova<sup>2</sup>, M. Cutolo<sup>3</sup>, G. D'Alessandro<sup>3</sup>, G. De Simone<sup>2</sup>, S. De Riu<sup>4</sup>, L. Improta<sup>3</sup>, L. Lucibelli<sup>3</sup>, G. Mitrano<sup>2</sup>, N. De Rosa<sup>2</sup>, C. Lambiase<sup>4</sup>, S. Masi<sup>4</sup>, G. Memoli<sup>5</sup>, M. Ciotola<sup>2</sup>, P. Memoli<sup>4</sup>, E. Maglione<sup>1</sup>, B. Tizio<sup>4</sup>, C. Pentangelo<sup>2</sup>, E. Petraroli<sup>1</sup>, M. Riccio<sup>1</sup>, M. Rinaldi<sup>7</sup>, E. Rossi<sup>5</sup>

amodiobotta@libero.it

<sup>1</sup> ASL NA2; <sup>2</sup> ASL NA1; <sup>3</sup> ASL NA 3; <sup>4</sup> ASL SA; <sup>5</sup> ASL BN; <sup>6</sup> CAD Ariano Irpino; <sup>7</sup> AORN Monaldi - Napoli; <sup>8</sup> AORN S.G.Moscato - Avellino

**Parole chiave:** Autocontrollo glicemico, Educazione terapeutica strutturata

**Key words:** Self monitoring of blood glycemico, Structured therapeutic education

### Riassunto

L'autocontrollo glicemico è la possibilità tecnica di misurare la glicemia utilizzando appositi strumenti chiamati glucometri, per mettere in atto comportamenti virtuosi utili a migliorare il compenso glicemico e la qualità di vita per la persona con diabete (Person with diabetes, 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". Sono state osservate 240 PwD insulinotratate (provenienti dalle

cinque province campane, afferenti a 24 Centri di diabetologia, in occasione di un "pasto fuori casa"). Sono state ammesse alla valutazione statistica 217 PwD. Erano in trattamento con insulina da oltre 5 anni 145 PwD mentre 72 PwD praticavano insulina da meno di 5 anni. 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. 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.

### Summary

Self monitoring of blood glycemico is one of the tools needed to implement good behavior useful to improve glycemico control and quality of life for the person with diabetes (PWD). The aim of the project was to observe how the 'self-structured basis of self-management of insulin therapy can influence behavior in PwD in situation of "routine anomaly". Were observed 240 PwD insulinotratate (from all five provinces of Campania, pertaining to 24 diabetes centers, on the occasion of an "eating out"). Were admitted to the statistical evaluation of 217 PwD. Were being treated with insulin for over 5 years while 72 145 PwD PwD practiced insulin for less than 5 years. There was no difference between the PwD receiving insulin by more or less than 5 years with regard to having attended ETS, whereas those who were being treated with insulin for more than 5 years showed greater knowledge of and ability to vary the insulina. Solo dose of 39.6% of PwD has performed a supplement of insulin and were those who had taken courses in ETS (86%). Aware of the relationship insulin / CHO 39 patients (17.9%). 79.7% The records glucose values: 50.8% of a journal paper, 29% collects data with a support informatico. Le preprandial blood sugar levels were optimal in 31% of cases with values > 180 mg / dL in 32%, a 2-hour postprandial 51.6% had a blood glucose <180 mg / dL, and the next morning, 55% had a blood glucose below 130 mg / dL with 2.8% of hypoglycemia in risveglio. Questi data confirm the need to implement education courses of ETS and in any case to include in each ambulatory monitoring a feed back with the patient on the actual application of self-control not only limited to the execution of capillary blood sugar levels.

### Introduzione

L'automonitoraggio della glicemia attraverso la misurazione domiciliare della glicemia è fondamentale per

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

6. Marre M, Shaw J, Brandle M, 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). *Diabetes Med Mar*;26(3):268-78. 2009.
7. Zinman B, Gerich J, Buse JB, 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 Jul*;32(7):1224-30. Epub 2009 Mar 16. 2009.
8. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of Liraglutide, Glimepiramide, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: The LEAD 2 study. *Diabetes care, Jan*;32(1):84-90, 2009.
9. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*; 344: d7771. 2012.

## Autogestione e monitoraggio glicemico nel paziente con diabete insulinotratato in relazione al consumo di un pasto standard (Progetto Pa.sto sta.ndard - AMD Regione Campania)



A. Botta<sup>8</sup>, A. Perrelli<sup>1</sup>, U. Amelia<sup>4</sup>, R. Acampora<sup>1</sup>, C. Aragiusto<sup>1</sup>, P. Auletta<sup>1</sup>, A. Bova<sup>2</sup>, M. Cutolo<sup>3</sup>, G. D'Alessandro<sup>3</sup>, G. De Simone<sup>2</sup>, S. De Riu<sup>4</sup>, L. Improta<sup>3</sup>, L. Lucibelli<sup>3</sup>, G. Mitrano<sup>2</sup>, N. De Rosa<sup>2</sup>, C. Lambiase<sup>4</sup>, S. Masi<sup>4</sup>, G. Memoli<sup>5</sup>, M. Ciotola<sup>2</sup>, P. Memoli<sup>4</sup>, E. Maglione<sup>1</sup>, B. Tizio<sup>4</sup>, C. Pentangelo<sup>2</sup>, E. Petraroli<sup>1</sup>, M. Riccio<sup>1</sup>, M. Rinaldi<sup>7</sup>, E. Rossi<sup>5</sup>

amodiobotta@libero.it

<sup>1</sup> ASL NA2; <sup>2</sup> ASL NA1; <sup>3</sup> ASL NA 3; <sup>4</sup> ASL SA; <sup>5</sup> ASL BN; <sup>6</sup> CAD Ariano Irpino; <sup>7</sup> AORN Monaldi - Napoli; <sup>8</sup> AORN S.G.Moscato - Avellino

**Parole chiave:** Autocontrollo glicemico, Educazione terapeutica strutturata

**Key words:** Self monitoring of blood glycemico, Structured therapeutic education

### Riassunto

L'autocontrollo glicemico è la possibilità tecnica di misurare la glicemia utilizzando appositi strumenti chiamati glucometri, per mettere in atto comportamenti virtuosi utili a migliorare il compenso glicemico e la qualità di vita per la persona con diabete (Person with diabetes, 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". Sono state osservate 240 PwD insulinotratate (provenienti dalle

cinque province campane, afferenti a 24 Centri di diabetologia, in occasione di un "pasto fuori casa"). Sono state ammesse alla valutazione statistica 217 PwD. Erano in trattamento con insulina da oltre 5 anni 145 PwD mentre 72 PwD praticavano insulina da meno di 5 anni. 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. 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.

### Summary

Self monitoring of blood glycemico is one of the tools needed to implement good behavior useful to improve glycemico control and quality of life for the person with diabetes (PWD). The aim of the project was to observe how the 'self-structured basis of self-management of insulin therapy can influence behavior in PwD in situation of "routine anomaly". Were observed 240 PwD insulinotratate (from all five provinces of Campania, pertaining to 24 diabetes centers, on the occasion of an "eating out"). Were admitted to the statistical evaluation of 217 PwD. Were being treated with insulin for over 5 years while 72 145 PwD PwD practiced insulin for less than 5 years. There was no difference between the PwD receiving insulin by more or less than 5 years with regard to having attended ETS, whereas those who were being treated with insulin for more than 5 years showed greater knowledge of and ability to vary the insulina. Solo dose of 39.6% of PwD has performed a supplement of insulin and were those who had taken courses in ETS (86%). Aware of the relationship insulin / CHO 39 patients (17.9%). 79.7% The records glucose values: 50.8% of a journal paper, 29% collects data with a support informatico. Le preprandial blood sugar levels were optimal in 31% of cases with values > 180 mg / dL in 32%, a 2-hour postprandial 51.6% had a blood glucose <180 mg / dL, and the next morning, 55% had a blood glucose below 130 mg / dL with 2.8% of hypoglycemia in risveglio. Questi data confirm the need to implement education courses of ETS and in any case to include in each ambulatory monitoring a feed back with the patient on the actual application of self-control not only limited to the execution of capillary blood sugar levels.

### Introduzione

L'automonitoraggio della glicemia attraverso la misurazione domiciliare della glicemia è fondamentale per

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

la gestione della malattia diabetica ed è propedeutico all'autocontrollo inteso come capacità del paziente di interpretare i risultati della glicemia eseguita e di conseguenza mettere in atto comportamenti utili a correggere e migliorare il profilo glicemico intervenendo sulla dieta, attività fisica, dosaggio dei farmaci assunti<sup>(1,2)</sup>. In tal senso l'autocontrollo deve intendersi uno dei processi necessari per migliorare la qualità di vita dalla persona con diabete (PwD), oltre a perseguire un ottimale compenso metabolico<sup>(3)</sup>. È necessario quindi verificare se le PwD siano realmente formate in tal senso, se usufruiscano di percorsi di E.T. e quale possa essere l'impatto di tale intervento sul controllo glicometabolico. In tal senso è stato avviato una ricerca sull'intero territorio della Campania sia per verificare quanto nella pratica venga applicato un percorso di educazione terapeutica sia per controllare se i pazienti con diabete applichino tale strumento terapeutico al fine di definire eventuali ricadute sul compenso glicometabolico. In particolare lo scopo del presente progetto è stato quello di osservare quanto l'autocontrollo strutturato alla base dell'auto-gestione della terapia insulinica possa incidere sui comportamenti in PwD in situazione di "routinaria anomalia" quale un pasto iperglicemico fuori casa. Abbiamo in altri termini cercato di valutare quanto l'educazione terapeutica applicata all'autocontrollo strutturato e quindi all'autogestione della terapia insulinica abbia promosso modifiche dei comportamenti.

## Materiali e metodi

Lo studio si basa sulla osservazione di PwD in occasione di un "pasto fuori casa", a base di Pizza Margherita. Sono stati coinvolti circa 240 soggetti provenienti da tutte le cinque province campane afferenti a 24 Centri di diabetologia.

I pazienti sono stati selezionati in random dal Diabetologo in ogni centro. La selezione avveniva durante i controlli ambulatoriali tra i pazienti che rientravano nei criteri di ammissione al presente studio a partire dal primo giorno stabilito come start-up dello studio (1 marzo 2012); ai pazienti invitati veniva spiegato lo scopo e le finalità dello studio e, se accettavano, venivano invitati a compilare un questionario di adesione. Il Diabetologo riceveva le PwD nel luogo prescelto per la consumazione del pasto standard; prima della consumazione del pasto i pazienti eseguivano una glicemia e quindi poi praticavano la terapia insulinica conoscendo in quel momento il tipo di pasto che avrebbero consumato; in tale fase il Diabetologo non dava consigli sulla terapia ma informava solo sulle caratteristiche nutrizionali del pasto. L'inizio della consumazione del pasto era inteso come punto 0' per le successive determinazioni glicemiche. Una glicemia capillare era misurata trascorsa la prima ora dall'inizio del pasto e quindi dopo 2 ore dall'inizio del pasto; una determinazione della glicemia capillare veniva eseguita dal paziente a digiuno, al risveglio, il giorno successivo

presso il proprio domicilio. Il Diabetologo intratteneva le PwD relazionando sull'utilità dell'indice glicemico per la scelta degli alimenti e di come il paziente insulinotratato deve comportarsi per l'adeguamento della dose di insulina in riferimento alla dieta seguita.

Le determinazioni della glicemie capillari erano eseguite sempre con lo stesso tipo di reflattometro prescelto (Accu-chek Mobile, Roche Diagnostics). I dati venivano raccolti su un'unica scheda e valutati con metodo statistico (per gruppi di pazienti determinazione Media $\pm$ -DS).

Sono stati valutati 217 pazienti sui 240 pazienti che hanno partecipato allo studio; infatti 23 pazienti non venivano valutati perché i dati raccolti erano incompleti: 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 pazienti mentre 72 pazienti praticavano insulina da meno di 5 anni. I maschi erano 137 (63.1%) con diagnosi di Diabete tipo 1 nel 18.4% dei casi e Diabete tipo 2 nel 42.9%; nell'1.8% era stata fatta diagnosi di Diabete tipo LADA. Le femmine (il 36.9% della popolazione studiata) erano rispettivamente il 9.7% DM tipo 1, il 26.1% DM tipo 2 e il 2.8% Diabete tipo LADA (Tabella 1). Solo il 37.8% dell PwD aveva affermato, a specifica domanda su un questionario somministrato all'arruolamento, di aver partecipato a corsi di educazione terapeutica, singoli o di gruppo, da parte del diabetologo o di altro membro del team; la maggior parte (68.2%) dichiarava di aver ricevuto durante le visite specialistiche informazioni generiche su come variare la dose di insulina.

Criteri di inclusione:

I pazienti per essere inseriti nello studio dovevano presentare i seguenti requisiti:

- essere in trattamento con insulina analogo rapido e basale (anche pazienti in terapia combinata che prevedeva comunque l'uso di analogo rapido e basale);
- praticare insulina pre-cena e basale serale;
- età compresa tra i 30 ed i 70 anni;
- frequentare o/e essere iscritti al Centro da almeno un anno.

Criteri di esclusione

- Grave scompenso glicometabolico;
- Gravi complicanze epatiche, cardiache e renali;
- Essere affetto da celiachia;

## Caratteristiche del pasto consumato

Il pasto consumato si componeva di una "pizza" denominata "Margherita": si associava l'uso dell'acqua in modo libero. Per la standardizzazione del pasto, i ristoranti contattati si sono attenuti alla stessa ricetta con l'utilizzo degli stessi ingredienti, dosi e modalità di preparazione, secondo il disciplinare STG/DOP. Le caratteristiche nutrizionali della pizza sono: Peso medio cotto: 300 gr; il panetto base: 210 gr; percentuale farina: 66%; Carboidrati 158.7 gr, Proteine 16.8 gr, Lipidi 16.8 gr, Valore Energetico 813 Calorie (271 kcal/100 g) (Tabella I).

Tabella 1. Partecipanti allo studio suddivisi per tipo di diabete.

%	DMT1	DMT2	DM LADA	Totale
Maschi	18,4	42,9	1,8	63,1
Femmine	9,7	26,3	0,9	36,9
Totale	28,1	69,1	2,8	100,0

Lo studio è iniziato il 1 marzo del 2012 e si è concluso nel mese di luglio dello stesso anno.

## Obiettivi dello studio

Valutare quanti pazienti sono stati sottoposti a sedute di educazione terapeutica per un corretto autocontrollo al fine di autogestire la terapia insulinica.

Valutare quanti tra i pazienti reclutati operano una variazione della terapia insulinica in riferimento ai pasti consumati ed alla glicemia pre pasto.

Entità delle escursioni glicemiche nel gruppo dei pazienti operanti una variazione della dose insulinica e nel gruppo di pazienti che non l'hanno variata.

## Risultati

Non vi era differenza tra i due gruppi (gruppo A: pazienti in trattamento con insulina da meno di 5 anni; gruppo B: pazienti con insulina praticata da più di 5 anni) per quanto riguarda l'aver frequentato corsi di educazione terapeutica; invece coloro che erano in trattamento con insulina da più di 5 anni mostravano conoscenze e capacità di variare la dose di insulina migliori rispetto al gruppo A (Tabella 2). Solo il 39,6% dei pazienti ha eseguito un supplemento di Insulina in oc-

Tabella 2. Educazione terapeutica e trattamento con insulina.

Pwd che hanno seguito corsi di ETS	29	57
	40,3%	39,3%
Aver ricevuto info su come variare la dose di Insulina	46	102
	63,9%	70,3%
Essere stato addestrato a variare la dose in funzione del pasto	39	97
	54,2%	66,9%
Variare la dose di Insulina in funzione del pasto	39	90
	54,2%	62,1%

casione del pasto consumato in questo studio: l'86% di questi pazienti hanno seguito corsi di educazione terapeutica. Il numero dei tests glicemici capillari eseguito in una settimana nei pazienti reclutati sono meno di 8 nell'8,3% dei pazienti, tra 8 e 14 nel 22,1%, fra 15 e 21 nel 38,2%; solo il 30,9% esegue più di 21 glicemie a settimana. 95 pazienti (il 43,7%) eseguono la glicemia pre e post prandiale, mentre 68 solo prima del pa-

Tabella 3. Educazione terapeutica e trattamento con insulina.

DATI dal QUESTIONARIO				
Determinazioni a settimana	meno di 8	fra 8 e 14	fra 15 e 21	più di 21
N° PwD	18	48	83	67
% sul Totale	8,3	22,1	38,2	30,9
				%
N° PwD che seguono lo schema Pre			68	31,3
N° PwD che seguono lo schema Pre-Post			95	43,8
				%
N° di PwD che conoscono il rapporto Ins/CHO			39	18,0
86 pwd (39,63%) hanno seguito corsi di ET strutturato				

sto, in coincidenza con la somministrazione di insulina. Solo 39 pazienti (17,9%) dichiaravano di conoscere il rapporto insulina/ CHO (Tabella 3). Il 79,7% registra i valori glicemici: il 50,8% su un diario cartaceo mentre il 29% raccoglie i dati con un supporto informatico (Tabella 4). Nel giorno precedente l'incontro nel post pran-

Tabella 4. Diario e automonitoraggio glicemico.

N° di PwD che usano il diario		
cartaceo	109	50,2
elettronico	64	29,5
nulla	44	20,3

diale il 34,7% presentava una glicemia >180 mg/dL, il 61,8% tra 70 e 180 mg/dL con valori <70 mg/dL nel 3,7%; il 58% presentava prima del pasto valori >130 mg/dL e solo il 39,4% aveva una glicemia accettabile tra 70 e 130 mg/dL (Tabella 5). Nel giorno precedente il 15,25% ha registrato crisi ipoglicemiche (2 notturne, 16 post-prandiali, 12 preprandiali). Durante il pasto standard consumato, i pazienti presentavano glicemie preprandiali ottimali nel 31% dei casi e valori >180 mg/dL nel 32%; dopo 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 (Tabella 5).

## Conclusioni

Questi dati confermano la necessità di implementare corsi di educazione terapeutica (standard, strutturati) 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<sup>(4,5)</sup>.

Per implementare tale percorso non basta la sola informazione sanitaria, né una generica "Educazione

**Tabella 5.** Determinazioni glicemiche nel giorno precedente prima e dopo la somministrazione del pasto standard.

N° determinazioni	<70	70/130	131/180	>180
Pre cena	5	69	73	70
Dopo 1h	3	51	61	84
Dopo 2h	6	48	59	86
Mattino seguente	6	56	58	54
N° determinazioni	Rilevazioni Glicemia (%)			
	<70	70/130	131/180	>180
Pre cena	2,3%	31,8%	33,6%	32,3%
Dopo 1h	1,4%	23,5%	28,1%	38,7%
Dopo 2h	2,8%	22,1%	27,2%	39,6%
Mattino seguente	2,8%	25,8%	26,7%	24,9%

Sanitaria” ma serve avviare un percorso di Educazione Terapeutica (E.T.) che si esplica attraverso sia trasmissione di conoscenze sia, soprattutto, con l’addestramento a conseguire abilità al fine di promuovere modifiche dei comportamenti. Le persone con diabete al momento della diagnosi devono poter accedere a questo strumento terapeutico, che poi va mantenuto nel tempo per poter riceverne il maggior beneficio possibile<sup>(2,6,7)</sup>.

Un ringraziamento è dovuto alla Roche Diagnostics per il sostegno economico incondizionato che ha consentito la realizzazione di questo progetto. Un grazie anche alla Delos Communication per il supporto tecnico organizzativo e statistico allo studio.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. *Self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care; 17:81-6, 1994.
2. AMD, SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Ed. Infomedica, Torino 2010.
3. International SMBG Working Group. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: steps toward consensus*. Diabetes Care; 30:e105, 2007.
4. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL et al. *Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care; 29: 1757-63, 2006.
5. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study*. Diabetologia; 49:271-8, 2006.
6. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V et al. *Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study*. Diabetes Metab; 29:587-94, 2003.
7. Klonoff D, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J et al. *Consensus Report of the Coalition for Clinical Research – self-monitoring of blood glucose*. J Diabetes Sci Technol; 2:1030-53, 2008.

## Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri glicemici



E. Spreafico<sup>1</sup>, E. Cimino<sup>1</sup>, S. Frara<sup>1</sup>, S. Bonfadini<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, P. Gamba<sup>1</sup>, F. Paleari<sup>2</sup>

emanuele.spreafico@teletu.it

<sup>1</sup> UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza. Università degli Studi di Milano-Bicocca. <sup>2</sup> Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituti Clinici Zucchi di Monza.

**Parole chiave:** Liraglutide, Durability, HbA1c, Glicemia a digiuno, Glicemia post-prandiale

**Key words:** Liraglutide, Durability, HbA1c, Fasting plasma glucose, Post-prandial glucose

## Riassunto

**Scopo del lavoro.** Valutare l’efficacia a lungo termine della Liraglutide tramite esperienze cliniche in “real-life”.

**Materiali e metodi.** Studio osservazionale su 106 pazienti diabetici in terapia con Liraglutide (55% maschi, età media 58.5 anni, età media di malattia 9.66 anni, HbA1c media al basale 8.45%) monitorando i parametri glicemici con cadenza quadrimestrale fino a 24 mesi.

**Risultati.** Riduzione statisticamente significativa della HbA<sub>1c</sub>, del peso e del BMI per tutti gli intervalli ( $p < 0.001$ ) già dal 4° mese. Maggiore percentuale di raggiungimento del target glicemico nei pazienti con minori anni di malattia. Riduzione dell’HbA<sub>1c</sub> al 4° mese sovrapponibile nelle diverse categorie di BMI e, dall’analisi multivariata, correlata agli anni di malattia ( $p = 0,04$ ) e al calo ponderale ( $p = 0,05$ ). Riduzione della glicemia a digiuno significativa per tutti gli intervalli di osservazione.

**Conclusioni.** Si conferma l’efficacia ipoglicemizzante della Liraglutide a lungo termine soprattutto nei pazienti di più recente diagnosi e indipendentemente dal grado di obesità del paziente.

## Summary

**Objective.** To evaluate the long-term efficacy of liraglutide with clinical experience in “real-life”.

**Design and methods.** Observational study of 106 diabetic patients treated with liraglutide (55% male, mean age 58.5 years, mean age of disease 9.66 years, mean baseline HbA1c 8.45%) monitoring the glycemetic parameters every four months for 24 months.

**Results.** Reduction in HbA1c, weight and BMI for all intervals ( $p < 0.001$ ) since 4<sup>th</sup> months. Greater percentage of patients achieving the target glycemetic with less years of disease. Similar reduction of HbA1c in the different BMI categories, related to the years of disease ( $p = 0.04$ ) and weight loss ( $p = 0.05$ ). Significant reduction in fasting plasma glucose for all observation intervals.

**Conclusions.** This confirms the long-term hypoglycemic effect of Liraglutide especially in patients with more recent diagnosis and not related on the degree of obesity of the patient.

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

**Tabella 5.** Determinazioni glicemiche nel giorno precedente prima e dopo la somministrazione del pasto standard.

N° determinazioni	<70	70/130	131/180	>180
Pre cena	5	69	73	70
Dopo 1h	3	51	61	84
Dopo 2h	6	48	59	86
Mattino seguente	6	56	58	54
N° determinazioni	Rilevazioni Glicemia (%)			
	<70	70/130	131/180	>180
Pre cena	2,3%	31,8%	33,6%	32,3%
Dopo 1h	1,4%	23,5%	28,1%	38,7%
Dopo 2h	2,8%	22,1%	27,2%	39,6%
Mattino seguente	2,8%	25,8%	26,7%	24,9%

Sanitaria” ma serve avviare un percorso di Educazione Terapeutica (E.T.) che si esplica attraverso sia trasmissione di conoscenze sia, soprattutto, con l’addestramento a conseguire abilità al fine di promuovere modifiche dei comportamenti. Le persone con diabete al momento della diagnosi devono poter accedere a questo strumento terapeutico, che poi va mantenuto nel tempo per poter riceverne il maggior beneficio possibile<sup>(2,6,7)</sup>.

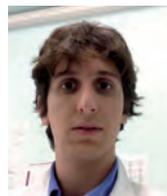
Un ringraziamento è dovuto alla Roche Diagnostics per il sostegno economico incondizionato che ha consentito la realizzazione di questo progetto. Un grazie anche alla Delos Communication per il supporto tecnico organizzativo e statistico allo studio.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. *Self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care; 17:81-6, 1994.
2. AMD, SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Ed. Infomedica, Torino 2010.
3. International SMBG Working Group. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: steps toward consensus*. Diabetes Care; 30:e105, 2007.
4. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL et al. *Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care; 29: 1757-63, 2006.
5. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study*. Diabetologia; 49:271-8, 2006.
6. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V et al. *Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study*. Diabetes Metab; 29:587-94, 2003.
7. Klonoff D, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J et al. *Consensus Report of the Coalition for Clinical Research – self-monitoring of blood glucose*. J Diabetes Sci Technol; 2:1030-53, 2008.

## Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri glicemici



E. Spreafico<sup>1</sup>, E. Cimino<sup>1</sup>, S. Frara<sup>1</sup>, S. Bonfadini<sup>1</sup>, S. Perra<sup>1</sup>, P. Gamba<sup>1</sup>, F. Paleari<sup>2</sup>

emanuele.spreafico@teletu.it

<sup>1</sup> UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza. Università degli Studi di Milano-Bicocca. <sup>2</sup> Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituti Clinici Zucchi di Monza.

**Parole chiave:** Liraglutide, Durability, HbA1c, Glicemia a digiuno, Glicemia post-prandiale

**Key words:** Liraglutide, Durability, HbA1c, Fasting plasma glucose, Post-prandial glucose

## Riassunto

**Scopo del lavoro.** Valutare l’efficacia a lungo termine della Liraglutide tramite esperienze cliniche in “real-life”.

**Materiali e metodi.** Studio osservazionale su 106 pazienti diabetici in terapia con Liraglutide (55% maschi, età media 58.5 anni, età media di malattia 9.66 anni, HbA1c media al basale 8.45%) monitorando i parametri glicemici con cadenza quadrimestrale fino a 24 mesi.

**Risultati.** Riduzione statisticamente significativa della HbA<sub>1c</sub>, del peso e del BMI per tutti gli intervalli ( $p < 0.001$ ) già dal 4° mese. Maggiore percentuale di raggiungimento del target glicemico nei pazienti con minori anni di malattia. Riduzione dell’HbA<sub>1c</sub> al 4° mese sovrapponibile nelle diverse categorie di BMI e, dall’analisi multivariata, correlata agli anni di malattia ( $p = 0,04$ ) e al calo ponderale ( $p = 0,05$ ). Riduzione della glicemia a digiuno significativa per tutti gli intervalli di osservazione.

**Conclusioni.** Si conferma l’efficacia ipoglicemizzante della Liraglutide a lungo termine soprattutto nei pazienti di più recente diagnosi e indipendentemente dal grado di obesità del paziente.

## Summary

**Objective.** To evaluate the long-term efficacy of liraglutide with clinical experience in “real-life”.

**Design and methods.** Observational study of 106 diabetic patients treated with liraglutide (55% male, mean age 58.5 years, mean age of disease 9.66 years, mean baseline HbA1c 8.45%) monitoring the glyceic parameters every four months for 24 months.

**Results.** Reduction in HbA1c, weight and BMI for all intervals ( $p < 0.001$ ) since 4<sup>th</sup> months. Greater percentage of patients achieving the target glyceic with less years of disease. Similar reduction of HbA1c in the different BMI categories, related to the years of disease ( $p = 0.04$ ) and weight loss ( $p = 0.05$ ). Significant reduction in fasting plasma glucose for all observation intervals.

**Conclusions.** This confirms the long-term hypoglycemic effect of Liraglutide especially in patients with more recent diagnosis and not related on the degree of obesity of the patient.

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

## Introduzione

Liraglutide è un analogo di GLP-1, farmaco di recente introduzione clinica, approvato dall'EMA nel luglio 2009, dalla FDA nel gennaio 2010 e in commercio in Italia dal settembre 2010.

I più grandi studi che hanno dimostrato anche a lungo termine (fino a 52 settimane) l'efficacia e la sicurezza di Liraglutide sono gli studi di registrazione (programma Liraglutide Effect and Action in Diabetes - LEAD). Si tratta di studi clinici di fase IIIa multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (ad eccezione di LEAD 6, in aperto), a gruppi paralleli con controllo attivo e/o placebo che hanno valutato gli effetti della somministrazione di liraglutide in monoterapia (LEAD 3), in duplice (LEAD 1 e 2) o in triplice (LEAD 3 e 4) terapia e in confronto con la somministrazione di exenatide bid (LEAD 6)<sup>(1-6)</sup>.

Il mantenimento dell'efficacia nel tempo della terapia ipoglicemizzante ("durability") rappresenta una delle limitazioni del trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) come già dimostrato in passato da importanti trias clinici come UKPDS: nel corso del tempo il trattamento farmacologico deve essere potenziato incrementando la posologia e/o associando differenti categorie di ipoglicemizzanti orali<sup>(7)</sup>.

Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione e la modalità di conduzione dello studio, si possono determinare delle differenze tra il soggetto in studio e il paziente che tipicamente affrisce ad un ambulatorio di diabetologia.

Ancora pochi sono pertanto gli studi clinici che abbiamo valutato l'efficacia di liraglutide a più lungo termine basati su dati di "real-life".

## Scopo del lavoro

Questo lavoro si propone quindi di analizzare i dati preliminari di uno studio ancora in corso per valutare l'efficacia a lungo termine (24 mesi) del trattamento con liraglutide sui parametri glicemici partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DM2 afferenti alla U.O.S. di Diabetologia dell'Ospedale S. Gerardo di Monza e all'ambulatorio di Diabetologia ed Endocrinologia degli Istituti Clinici Zucchi di Monza.

## Metodologia e descrizione della casistica

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo di 24 mesi effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 sovrappeso o obesi, afferenti ai nostri centri che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con analogo GLP-1 (liraglutide) secondo gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito<sup>(8)</sup>.

I soggetti arruolati sono stati posti in terapia con liraglutide in associazione alla preesistente terapia con ipoglicemizzanti orali, nel periodo compreso tra settembre 2010-gennaio 2013.

I criteri di inclusione erano: DM2; età inferiore a 75 anni; controllo glico-metabolico insufficiente ( $HbA1c > 7\%$ ) con la dose massima di metformina e/o di una sulfanilurea oppure di metformina e tiatzolidinedione; intolleranza alla terapia orale con metformina, sulfaniluree e pioglitazone indipendentemente dal controllo metabolico, riserva pancreatica conservata (Peptide C post-prandiale  $> 1$  ng/mL). Criteri di esclusione invece: diabete mellito di tipo 1; anamnesi positiva per pancreatite acuta o cronica; colecistopatia nota: calcolosi della colecisti, colecistite acuta o cronica; nefropatia conclamata ( $GFR < 60$  mL/min/1.7mq).

I parametri analizzati ad ogni controllo sono stati: età, sesso, altezza, anni di malattia, peptide C basale e post-prandiale (valutati solo al baseline), peso, BMI (kg/m<sup>2</sup>), HbA1c, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale. Le visite di follow-up sono state eseguite ogni 4 mesi fino a 24 mesi.

La popolazione individuata è costituita da 106 soggetti, 35 F e 71 M, con età anagrafica media di  $58.48 \pm 9.03$  anni, con età minima 34 anni ed età massima 75 anni ed un'età media di malattia di  $9.66 \pm 7.08$  anni, che varia da 1 anno a 32 anni. Le caratteristiche della popolazione al basale sono indicate in tabella 1.

**Tabella 1.** Principali caratteristiche cliniche e i parametri di laboratorio di interesse della popolazione studiata al baseline.

Parametri	N° pazienti	Media $\pm$ SD
Sesso (M) (%)	106	55
Età (anni)	106	$58.48 \pm 9.03$
Anni di malattia	106	$9.66 \pm 7.08$
Peptide C basale	75	$3.32 \pm 1.43$
Peptide C Post-prandiale	73	$6.20 \pm 2.60$
Peso (kg)	106	$99.75 \pm 19.40$
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	106	$35.77 \pm 5.80$
HbA1c (%)	104	$8.45 \pm 1.31$
Glicemia basale (mg/dl)	106	$178.99 \pm 50.19$
Glicemia Post Prandiale (mg/dl)	80	$191.30 \pm 71.03$

La terapia con liraglutide è stata impostata seguendo indicazioni AIFA sull'uso del farmaco: dose iniziale di 0.6 mg/die per la prima settimana con incremento a 1.2 mg/die dalla seconda settimana; in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici e in base alla tollerabilità si è raggiunta la dose massimale di 1.8 mg/die. Al controllo del 24° mese il 73.08% dei pazienti assumeva Liraglutide alla posologia massimale.

Liraglutide è stata utilizzata in combinazione con la precedente terapia antidiabetica considerando la possibilità di ridurre la posologia di quest'ultima in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'osservazione è in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato le diverse fasi di osservazione a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Di questi, 103 sono arrivati al controllo di 4 mesi, 95 hanno effettuato il controllo a 8 mesi, 69 a 12 mesi, 54 a 16 mesi, 46 a 20 mesi ed infine 26 a 24 mesi.

Sono state eseguite analisi statistiche con un livello di significatività  $p < 0.05$ . Su tutte le variabili è stato applicato il test di Kolmogorov e Smirnov per la normalità della distribuzione dei dati. Ove la distribuzione dei dati per le variabili considerata si è dimostrata non normale la significatività delle differenze rilevate ai controlli è stata testata con metodi non parametrici (Wilcoxon test per dati appaiati), mentre per le distribuzioni gaussiane è stato utilizzato il test T di Student.

## Risultati

L'andamento dei parametri glicemici nei diversi intervalli di studio è indicato nella tabella 2.

La riduzione dei livelli di emoglobina glicata è risultata significativa rispetto al baseline in tutti i tempi di osservazione. Una risposta migliore si è ottenuta a 4 mesi.

Come si osserva nella figura 1 la riduzione significativa di HbA1c a 4 mesi raggiunge un livello che tende a mantenersi nel tempo pur con qualche oscillazione (Tabella 2, Figura 1).

Tabella 2. Andamento dei parametri glicemici nei diversi intervalli di studio.

	N° pazienti	HbA1c (%)	FPG* (mg/dl)	PPG* (mg/dl)
Baseline	106	8.45 ± 1.31	178.99 ± 50.19	193.30 ± 71.03
4° mese	104	7.25 ± 1.09	150.18 ± 51.34	155.70 ± 61.71
8° mese	93	7.42 ± 1.40	159.88 ± 58.68	165.05 ± 72.20
12° mese	69	7.33 ± 1.13	149.99 ± 40.89	154.47 ± 61.75
16° mese	54	7.25 ± 1.01	151.21 ± 43.89	147.29 ± 49.94
20° mese	46	7.28 ± 1.11	147.00 ± 37.79	147.21 ± 47.87
24° mese	26	7.52 ± 1.11	153.71 ± 45.56	136.41 ± 44.00

FPG fasting plasma glucose, PPG post-prandial plasma glucose.

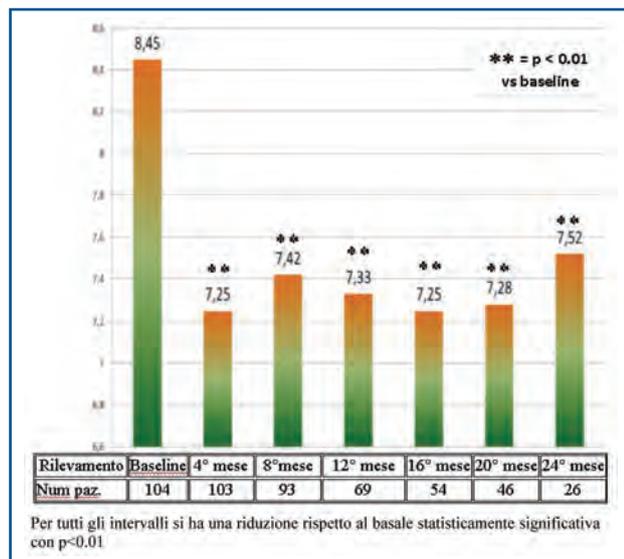


Figura 1. Riduzione dell'HbA1c dal baseline al controllo dei 24 mesi.

La percentuale di raggiungimento del target di HbA1c (<7%) nei diversi intervalli di follow-up è indicata nella tabella 3. La percentuale di pazienti a target al basale è

Tabella 3. Percentuale dei soggetti a valori target di HbA1c <7% e non a target HbA1c >7% nei diversi intervalli del follow-up.

	N	HbA1c >7%	HbA1c <7%
		%	%
HbA1c baseline	104	90.38	9.62
HbA1c 4 mesi	103	49.51	50.49
HbA1c 8 mesi	93	49.46	50.54
HbA1c 12 mesi	69	55.07	44.93
HbA1c 16 mesi	54	51.85	48.15
HbA1c 20 mesi	46	54.35	45.65
HbA1c 24 mesi	25	65.38	34.62

rappresentata dai pazienti intolleranti ai comuni ipoglicemizzanti orali.

La marcata riduzione del HbA1c osservata al 4° mese appare distribuita in modo simile in tutte le categorie di BMI presenti nella popolazione in studio (Figura 2).

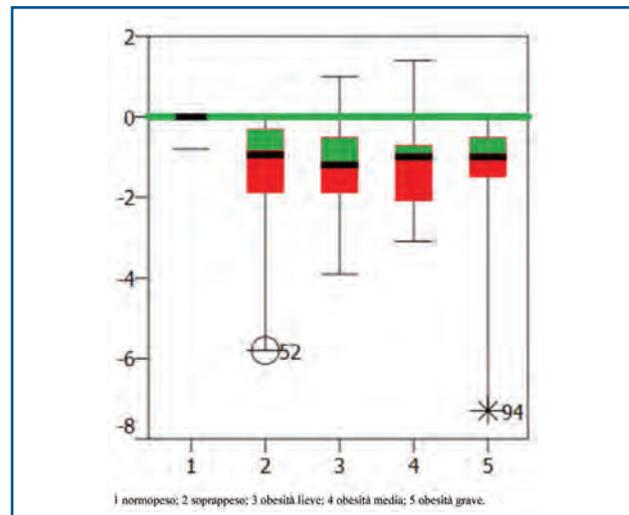


Figura 2. Diminuzione di HbA1c (al controllo dei 4 mesi) nelle diverse categorie di BMI.

Il BMI si è ridotto in modo significativo in tutti gli intervalli analizzati con un andamento graduale e costante fino al 24° mese (Figura 3).

Dopo aver suddiviso i soggetti in osservazione in gruppi secondo gli anni di malattia (quartili 0-4 anni; 4-7 anni; 7-13 anni; >13 anni) abbiamo osservato come le percentuali più alte di raggiungimento del target glicemico si abbiano nei soggetti con età di malattia da 0-4 anni e che tali percentuali si riducono nel gruppo di pazienti con maggiori anni di malattia pur mantenendosi una buona efficacia del farmaco (Figura 4).

La riduzione dei valori di glicemia a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) in tutti gli intervalli di studio rispetto al basale. (Tabella 2, Figura 5), mentre la riduzione della glicemia post-prandiale (Post-prandial plasma glucose, PPG) è risultata significativa ( $p < 0.05$ )

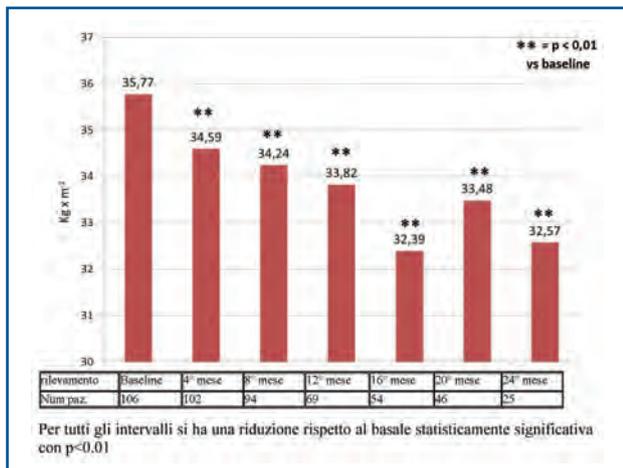


Figura 3. Riduzione del BMI dal baseline al controllo dei 24 mesi.

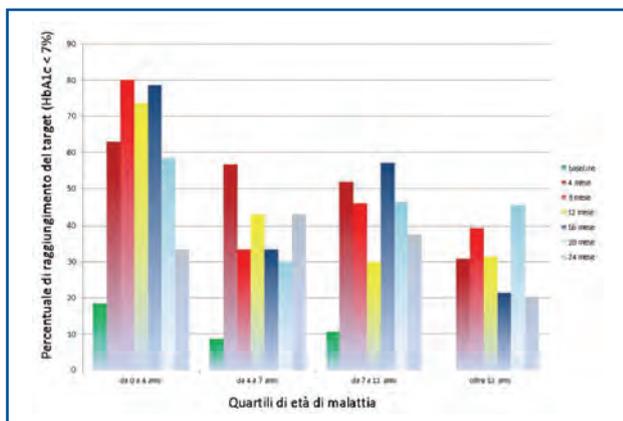


Figura 4. Percentuale di HbA1c < 7% in relazione agli anni di malattia.

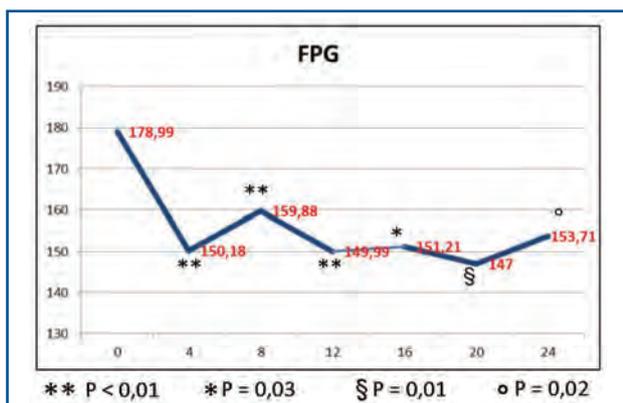


Figura 5. Andamento dei valori di FPG nei diversi intervalli analizzati.

soltanto fino al 20 mesi; la mancata significatività statistica della riduzione di PPG al 24° mese è verosimilmente dovuta alla scarsa numerosità del campione (Tabella 2, Figura 6).

Durante l'osservazione 25 soggetti non hanno completato il follow-up: solo 4 per fallimento farmacologico della liraglutide e solo 1 per intolleranza (importante nausea anche al dosaggio di 0.6 mg/die); degli altri pazienti 9 hanno interrotto il trattamento per inefficacia terapeutica (pa-

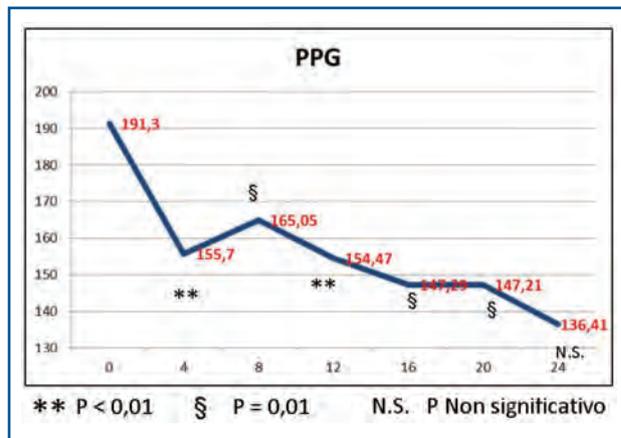


Figura 6. Andamento dei valori di PPG nei diversi intervalli analizzati.

ziente già candidato a terapia insulinica), 3 per riscontro di colestasi (per cui sospesa Liraglutide a scopo precauzionale), 4 per scarsa compliance, 1 per trasferimento ad altro centro e 3 per altre cause (sviluppo di IRC, necessità di intervento chirurgico, panico da iniezione).

## Conclusioni

Questo studio ha confermato che la terapia con liraglutide, nella maggior parte dei pazienti determina una riduzione già a 4 mesi dei valori medi di emoglobina glicata in modo molto significativo (HbA1c da 8.45% a 7,25%) in linea con i dati in letteratura<sup>(9)</sup>.

Il mantenimento di buoni valori glicemici, sia in termini di emoglobina glicata sia in termini di valori glicemici basali e post-prandiali, dopo 24 mesi di trattamento dimostrano la durability di questa molecola, nonostante che lo studio sia ancora in corso e non tutti i pazienti abbiano completato l'osservazione.

La differenza tra l'andamento della riduzione dell'emoglobina glicata, rapida e immediata, e l'andamento della riduzione del peso e del BMI, lento e graduale, suggerisce che questi due effetti noti della liraglutide siano almeno in parte separati.

L'efficacia inoltre di liraglutide risulta sostanzialmente sovrapponibile in tutte le categorie di BMI, cosa che potrebbe giustificare un suo utilizzo indipendentemente dall'habitus del paziente.

L'evidenza di una migliore risposta alla liraglutide nei soggetti con minori anni di malattia potrebbe rappresentare un'indicazione ad un utilizzo più precoce di questo farmaco, non soltanto dopo il fallimento di altre terapie.

Ulteriori benefici di questo trattamento sono dati dalla mancanza di episodi ipoglicemici gravi e dalla buona tollerabilità che rendono liraglutide una buona opzione per il trattamento del DM2 anche negli anziani.

L'analogo sintetico di GLP-1 liraglutide si è pertanto dimostrato efficace, sicuro, ben tollerata con un effetto che si mantiene a nel tempo.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. 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: 268–78, 2009.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. 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: 84–90, 2009.
3. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473–81, 2009.
4. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. 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: 1224–30, 2009.
5. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52: 2046–55, 2009.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 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.
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 48(5): 643–648, 1999.
8. Standard Italiani per la Cura del diabete mellito 2009-2010.
9. Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of Liraglutide. *Int J Clin Pharm*. 33(5):740-9, 2011.

## Smart-farm: l'autocontrollo strutturato della glicemia transita anche in farmacia



G. Perrone<sup>1</sup>, F. Corazziere<sup>1</sup>, I. La Puzza<sup>1</sup>, M. Costantino<sup>1</sup>, L. Curtò<sup>2</sup>, G. Saitta<sup>2</sup>

giovannisaitta55@hotmail.it

<sup>1</sup> Servizio Territoriale di Diabetologia, Polo Sanitario Reggio Calabria Sud; <sup>2</sup> Ambulatorio di Diabetologia, Poliambulatori Territoriali ASP Messina

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Autocontrollo domiciliare, Farmacie, Scarico glicemico, Team di cura

**Key words:** Type 2 Diabetes, SMBG, Pharmacies, SMBG download, Primary Care Team

## Riassunto

L'autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG) è strumento irrinunciabile nella terapia dei diabetici. La sua periodica e regolare valutazione è, tuttavia, complicata da difficoltà organizzative

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

che riguardano sia i pazienti sia il team diabetologico. Molti glucometri, di recente introduzione sul mercato, consentono di scaricare e inviare i dati attraverso la disponibilità di apposito software che, però, non tutti i pazienti sono in grado di utilizzare.

La considerazione che il paziente debba necessariamente transitare dalla farmacia e l'esperienza maturata dal gruppo Farm@Dia, ci ha spinto a utilizzare un sistema d'invio telematico dei profili glicemici per valutare fattibilità, utilità e gradimento di un sistema di scarico dati attraverso la collaborazione delle farmacie territoriali.

Individuate le farmacie di due diversi ambiti (Reggio Calabria – Messina), è stato proposto ai farmacisti l'invio dei profili glicemici mediante posta elettronica utilizzando un sistema di scarico dati (Smartpix©) dotato di un semplice e specifico software d'uso. I farmacisti aderenti al progetto hanno partecipato a un corso di formazione. Due diabetologi, operanti sul territorio, hanno individuato 400 pazienti affetti da DM, che sono stati invitati a partecipare al progetto previa sottoscrizione di uno specifico consenso informato.

Allo studio hanno aderito 51/80 farmacie contattate e 79 farmacisti hanno partecipato al corso di formazione. La valutazione ha riguardato 315 diabetici (148M/167F età media 71±11 aa) di cui 126 in trattamento insulinico. Gli scarichi sono stati 591, i diabetici con più di quattro scarichi 79.

L'autocontrollo glicemico allargato alle farmacie rappresenta uno strumento promettente in grado di migliorare sicurezza e qualità delle cure. Il tempo dedicato dal diabetologo a valutare i profili glicemici scaricati e a rispondere ai farmacisti può sostituire i numerosi contatti telefonici con il vantaggio (anche medico/legale) della presenza di documentazione. In conclusione l'inserimento del Farmacista nel team diabetologico può rendere più efficace e partecipativo l'autocontrollo da parte dei pazienti.

## Summary

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is an indispensable tool in the therapy of diabetic patients. Regular, periodic evaluation is complicated by difficulties that affect both patients and the diabetes healthcare team. Many recently introduced glucometers allow downloading and forwarding of data, with special software, but not all patients are able to use them.

The consideration that all patients must necessarily pass through a pharmacy, together with the experience of the Farm@Dia group, prompted us to set up a system for electronic transmission of blood glucose profiles to assess feasibility, usefulness and satisfaction of a download data system with the collaboration of local pharmacies.

We identified pharmacies in two different geographical areas (Reggio Calabria – Messina, both in southern Italy) and proposed a system for blood glucose profile transmission by e-mail through a download data system (Smartpix©), with simple, specific software. Member chemists participated in a training course. Two diabetologists, operating in the area, identified 400 patients with DM2, who were invited to participate in the project after signing a specific informed consent.

The project involved 51/80 pharmacies contacted and 79 chemists who participated in the training course. Evaluation

## BIBLIOGRAFIA

1. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. 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: 268–78, 2009.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. 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: 84–90, 2009.
3. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473–81, 2009.
4. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. 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: 1224–30, 2009.
5. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52: 2046–55, 2009.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. 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.
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 48(5): 643–648, 1999.
8. Standard Italiani per la Cura del diabete mellito 2009-2010.
9. Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of Liraglutide. *Int J Clin Pharm*. 33(5):740-9, 2011.

## Smart-farm: l'autocontrollo strutturato della glicemia transita anche in farmacia



G. Perrone<sup>1</sup>, F. Corazziere<sup>1</sup>, I. La Puzza<sup>1</sup>, M. Costantino<sup>1</sup>, L. Curtò<sup>2</sup>, G. Saitta<sup>2</sup>

giovannisaitta55@hotmail.it

<sup>1</sup> Servizio Territoriale di Diabetologia, Polo Sanitario Reggio Calabria Sud; <sup>2</sup> Ambulatorio di Diabetologia, Poliambulatori Territoriali ASP Messina

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Autocontrollo domiciliare, Farmacie, Scarico glicemico, Team di cura

**Key words:** Type 2 Diabetes, SMBG, Pharmacies, SMBG download, Primary Care Team

## Riassunto

L'autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG) è strumento irrinunciabile nella terapia dei diabetici. La sua periodica e regolare valutazione è, tuttavia, complicata da difficoltà organizzative

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

che riguardano sia i pazienti sia il team diabetologico. Molti glucometri, di recente introduzione sul mercato, consentono di scaricare e inviare i dati attraverso la disponibilità di apposito software che, però, non tutti i pazienti sono in grado di utilizzare.

La considerazione che il paziente debba necessariamente transitare dalla farmacia e l'esperienza maturata dal gruppo Farm@Dia, ci ha spinto a utilizzare un sistema d'invio telematico dei profili glicemici per valutare fattibilità, utilità e gradimento di un sistema di scarico dati attraverso la collaborazione delle farmacie territoriali.

Individuate le farmacie di due diversi ambiti (Reggio Calabria – Messina), è stato proposto ai farmacisti l'invio dei profili glicemici mediante posta elettronica utilizzando un sistema di scarico dati (Smartpix©) dotato di un semplice e specifico software d'uso. I farmacisti aderenti al progetto hanno partecipato a un corso di formazione. Due diabetologi, operanti sul territorio, hanno individuato 400 pazienti affetti da DM, che sono stati invitati a partecipare al progetto previa sottoscrizione di uno specifico consenso informato.

Allo studio hanno aderito 51/80 farmacie contattate e 79 farmacisti hanno partecipato al corso di formazione. La valutazione ha riguardato 315 diabetici (148M/167F età media 71±11 aa) di cui 126 in trattamento insulinico. Gli scarichi sono stati 591, i diabetici con più di quattro scarichi 79.

L'autocontrollo glicemico allargato alle farmacie rappresenta uno strumento promettente in grado di migliorare sicurezza e qualità delle cure. Il tempo dedicato dal diabetologo a valutare i profili glicemici scaricati e a rispondere ai farmacisti può sostituire i numerosi contatti telefonici con il vantaggio (anche medico/legale) della presenza di documentazione. In conclusione l'inserimento del Farmacista nel team diabetologico può rendere più efficace e partecipativo l'autocontrollo da parte dei pazienti.

## Summary

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is an indispensable tool in the therapy of diabetic patients. Regular, periodic evaluation is complicated by difficulties that affect both patients and the diabetes healthcare team. Many recently introduced glucometers allow downloading and forwarding of data, with special software, but not all patients are able to use them.

The consideration that all patients must necessarily pass through a pharmacy, together with the experience of the Farm@Dia group, prompted us to set up a system for electronic transmission of blood glucose profiles to assess feasibility, usefulness and satisfaction of a download data system with the collaboration of local pharmacies.

We identified pharmacies in two different geographical areas (Reggio Calabria – Messina, both in southern Italy) and proposed a system for blood glucose profile transmission by e-mail through a download data system (Smartpix©), with simple, specific software. Member chemists participated in a training course. Two diabetologists, operating in the area, identified 400 patients with DM2, who were invited to participate in the project after signing a specific informed consent.

The project involved 51/80 pharmacies contacted and 79 chemists who participated in the training course. Evaluation

*focused on 315 diabetic patients (148M/167F mean age 71±11 yrs.) of which 127 are being treated with insulin. Overall, there were 591 downloads, and 79 diabetics with more than four downloads.*

*SMBG extended to pharmacies is a promising tool to improve safety and quality of care. The time a diabetes specialist can devote to evaluating downloaded glycaemic profiles and get back to the chemist substitutes numerous telephone calls; there is also with the medical/legal advantage of having documentation. In conclusion, the addition of the chemist in the diabetes healthcare team can reduce the number of appointments in the doctor's surgery, making self-monitoring by diabetic patients more effective and participatory.*

## Premessa

L'autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG) rappresenta una realtà consolidata nella gestione dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2<sup>(1,2)</sup>, ma per essere efficace è necessario che le informazioni ottenute siano utilizzate in tempi rapidi per l'ottimizzazione del trattamento. L'SMBG permette di migliorare l'impostazione della terapia ipoglicemizzante e la valutazione della sua efficacia ma va realizzato nella logica dell'autocontrollo, inteso come corretta interpretazione dei risultati e conseguenti interventi terapeutici/educativi da parte del team assistenziale<sup>(3,4)</sup>.

Inoltre, l'SMBG è l'unico strumento in grado di verificare l'occorrenza d'ipoglicemie.

La verifica dei profili glicemici domiciliari è resa, però, spesso complicata da difficoltà organizzative sia per i pazienti (accessi frequenti in ambulatorio – tempi di attesa) sia per il team assistenziale. In questi casi, per intervenire sulla terapia farmacologica, si ricorre alla comunicazione telefonica del dato glicemico. È evidente come questa prassi, spesso necessaria, risulti poco sicura e talora inefficace.

Numerose aziende produttrici di glucometri offrono la possibilità di scaricare i valori glicemici mediante appositi software che ne consentono la visualizzazione, la stampa e l'invio al diabetologo<sup>(5)</sup>. Purtroppo, molti pazienti con scarsa o nulla competenza informatica non possono avvalersi di queste utili tecnologie. Questi stessi software sono spesso utilizzati nelle farmacie, anche a scopo promozionale.

L'esperienza del gruppo Farm&Dia dell'AMD ha evidenziato il grande interesse dei farmacisti di entrare a far parte di un team diabetologico "allargato", rendendosi disponibili a offrire consulenza, supporto educativo e servizi innovativi<sup>(6)</sup>.

## Scopo del lavoro

La considerazione che il paziente diabetico deve necessariamente transitare in farmacia, ci ha spinto a studiare un sistema di scarico dei dati glicemici nelle farmacie con successivo invio telematico al diabetologo di riferimento,

attraverso un software di semplice e rapido impiego. Per definire la fattibilità e l'utilità del progetto è stato messo in atto un programma formativo, un protocollo organizzativo e un sistema di valutazione così da favorire la collaborazione tra farmacisti e team diabetologico.

## Casistica e metodi

Sono state individuate tutte le farmacie presenti in due diversi ambiti territoriali di Calabria (periferia sud di Reggio Calabria) e Sicilia (zona tirrenica della provincia di Messina) ed è stato proposto ai farmacisti un sistema d'invio dei profili glicemici mediante posta elettronica. È stato scelto un sistema di scarico dei dati già in uso presso molte farmacie (Smartpix©) dotato di un semplice e specifico software d'uso e in grado di scaricare più modelli di glucometro. I farmacisti, volontariamente aderenti, sono stati invitati a partecipare a un corso propedeutico di formazione.

Il diabetologo ha fornito a ciascun paziente, individuato per lo studio, uno specifico glucometro, spiegandone l'uso e definendo le modalità temporali del controllo glicemico. Dopo aver illustrato in dettaglio il sistema di scarico dei profili glicemici e il meccanismo di trasferimento dei dati da parte delle farmacie, il diabetologo invitava il paziente ad aderire al progetto, sottoscrivere uno specifico consenso informato e afferire in seguito presso la farmacia di riferimento territoriale.

Ogni farmacista, dopo aver ritirato e conservato il documento di consenso del paziente, scaricava i profili glicemici dal glucometro, inviandoli al diabetologo di riferimento, e notificava la risposta al paziente con le eventuali modifiche terapeutiche apportate.

L'invio avveniva tramite posta elettronica ordinaria con il testo della mail standardizzato e includente nominativo, codice fiscale del paziente e terapia ipoglicemizzante praticata con allegato file di scarico dati in formato PDF.

L'intervallo tra uno scarico e il successivo andava da un minimo di quindici giorni a un massimo di tre mesi, in base all'indicazione del diabetologo.

I criteri di selezione per l'inserimento dei pazienti diabetici prevedevano almeno una delle seguenti condizioni: soggetti anziani e con difficoltà a spostarsi (per inabilità, età avanzata, eccessiva distanza dall'ambulatorio, mancanza di supporto familiare), pazienti con specifico impegno lavorativo (turnisti, lavoratori autonomi), con squilibrio glicemico e recenti modifiche terapeutiche o passaggio a terapia insulinica.

Lo studio è stato condotto in osservanza delle norme esplicitate nella dichiarazione di Helsinki.

## Risultati

Lo studio, iniziato nella primavera del 2012, ha avuto una durata di dodici mesi. In totale, hanno aderito 51 delle 80 farmacie invitate e i farmacisti partecipanti al corso di formazione sono stati 79. La partecipazione

di questi ultimi è stata gratuita, nell'ottica di un'attività promozionale svolta nei confronti dei pazienti diabetici.

Due diabetologi operanti sul territorio hanno individuato 400 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (150M/250F), rispondenti ai criteri di selezione.

Hanno preso parte allo studio, con almeno uno scarico dati, 315 pazienti (148M/167F età media 71±11 anni). Gli scarichi totali dei profili glicemici in farmacia sono stati 591.

Il numero di scarichi dei profili glicemici è riportato in tabella 1, il numero di scarichi in relazione alla terapia ipoglicemizzante è indicato nella tabella 2, quello in rapporto all'età nella tabella 3. Il numero di scarichi rispetto alla presenza di comorbidità è illustrato nella tabella 4, mentre nella tabella 5 sono evidenziati i valori di HbA1c all'ingresso nel progetto.

**Tabella 1.** Numero di scarichi dei profili glicemici per singolo paziente.

Pazienti con	N	(%)
1 scarico	160	50,79
2 scarichi	51	16,19
3 scarichi	46	14,60
4 scarichi	39	12,38
5 scarichi	12	3,81
6 o più scarichi	7	2,22

**Tabella 2.** Numero di scarichi dei profili glicemici in rapporto alla terapia ipoglicemizzante.

	N (%)	1 scarico	2 scarichi	3 scarichi	4 scarichi	5 scarichi	6 o più
Dieta	3 (0,95)	3	0	0	0	0	0
Ipo-orali	179 (56,82)	116	28	21	11	3	0
GLP-1	6 (1,9)	1	5	0	0	0	0
Insulina	127 (40,31)	40	18	25	28	9	7

## Conclusioni

Sino a oggi, le modalità di comunicazione al diabetologo dell'andamento dei valori glicemici sono state due: direttamente all'ambulatorio o tramite contatto telefonico. L'uso di sistemi di comunicazione tecnologicamente più avanzata (posta elettronica, app per smartphone, ecc.) è, infatti, limitato a un esiguo numero di pazienti<sup>(7)</sup>.

L'accesso del paziente (o di un suo care-giver) in ambulatorio presenta aspetti di sicura utilità: il contatto diretto e personale con i membri del team di cura, l'immediata valutazione dei dati glicemici, la possibilità di fornire specifiche informazioni, il controllo dei profili glicemici precedenti, le indicazioni per la titolazione o la modifica della terapia. Tuttavia, sono presenti alcuni peculiari ostacoli, riguardanti l'accesso del paziente specie se anziano e con difficoltà a spostarsi, la ristrettezza dei tempi di lavoro del team, i sistemi di prenotazione e, non ultimo, l'affollamento degli ambulatori.

L'approccio telefonico riduce le difficoltà riguardanti l'accesso del paziente in ambulatorio, e la disponibilità di tempo da parte del team. Tuttavia, richiede un referente dedicato, non permette la valutazione dei dati precedenti, non consente una registrazione dei profili glicemici, talora, delle modifiche terapeutiche consigliate. Senza considerare la possibilità di errori legati alla comunicazione o alla comprensione da parte dell'interlocutore: si pensi agli errori nella titolazione dell'insulina.

Un sistema che consenta al diabetologo, attraverso l'intermediazione della farmacia, con grande comodità per il paziente, di avere in tempi molto rapidi sul proprio tavolo un quadro completo dei profili glicemici, con la possibilità di conservare questi dati, sia per la continuità assistenziale sia per finalità amministrative, può contribuire a risolvere il problema, specie per i pazienti anziani con difficoltà a spostarsi e che abbiano bisogno di rapida titolazione e verifica della terapia.

I dati degli scarichi dimostrano, infatti, una maggiore utilizzazione di questo sistema di comunicazione da parte dei pazienti di oltre i 65 anni (67% - Tabella 3), con una maggiore presenza di cardiopatia o vasculopatia cerebrale (60% - Tabella 4). Meno evidente, la prevalenza di scarichi nei pazienti trattati con insulina (40,3%), anche se tra questi sono prevalenti i soggetti con più elevata frequenza di scarico (Tabella 2). Preve-

**Tabella 3.** Numero di scarichi dei profili glicemici in rapporto all'età.

Età (anni)	N (%)	1 scarico	2 scarichi	3 scarichi	4 scarichi	5 scarichi	6 o più
35-45	5 (1,58)	1	1	2	1	0	0
46-55	21 (6,66)	14	3	2	2	0	0
56-65	75 (23,8)	39	16	11	7	1	1
66-75	104 (33,01)	44	18	18	17	6	1
>75	110 (34,92)	62	13	13	12	5	5

**Tabella 4.** Numero di scarichi dei profili glicemici in rapporto alla presenza di comorbidità.

	N (%)	1 scarico	2 scarichi	3 scarichi	4 scarichi	5 scarichi	6 o più
Solo DM	9 (2,86)	4	2	1	1	1	0
DM + Iipertensione Arteriosa	38 (12,06)	28	6	2	1	1	0
DM + Cardiopatia	123 (39,05)	73	23	22	3	2	0
DM+ Vasculopatia Cerebrale	67 (21,27)	19	13	16	12	5	2
DM+ Patologie Neoplastiche	13 (4,13)	7	5	0	0	1	0
DM+ Altre patologie	65 (20,63)	29	2	5	22	2	5

**Tabella 5.** Numero di scarichi dei profili glicemici in relazione ai valori di HbA1c (mmol/mol) all'ingresso nel progetto.

HbA1c	N (%)	1 scarico	2 scarichi	3 scarichi	4 scarichi	5 scarichi	6 o più
≤ 48	6 (1,9)	6	0	0	0	0	0
49 - 58	37 (11,74)	35	2	0	0	0	0
59 - 69	98 (31,11)	44	20	24	8	1	1
70 -80	101 (32,06)	42	25	16	12	5	1
>80	73 (23,17)	33	4	6	19	6	5

dibile la maggiore frequenza di scarichi dei profili glicemici in farmacia nei pazienti con peggiore controllo glicemico (Tabella 5).

Non è stato possibile sottoporre i pazienti a un questionario di gradimento del sistema di scarico dei dati.

Questa nostra prima esperienza ha prodotto dati preliminari da considerare come progetto pilota. È importante sottolineare che sia i pazienti arruolati nel progetto, sia i farmacisti hanno aderito volontariamente, e che tutti i pazienti, preventivamente informati sul sistema di trasferimento dei dati glicemici, hanno rilasciato apposito consenso scritto. A questo proposito, riteniamo che il grado di sicurezza e di riservatezza dei dati potranno essere ulteriormente migliorati dall'impiego di un sistema di criptazione e/o dall'uso di posta elettronica certificata.

La possibilità dello scarico in orario di apertura delle farmacie ha permesso una notevole flessibilità di gestione del tempo mentre l'aspetto critico, legato al tempo di risposta del diabetologo, specie in assenza dalla sede di lavoro usuale, è stato saltuariamente risolto grazie alla possibilità di trasferire i dati mediante posta elettronica attraverso l'utilizzo di tablet o smartphone.

Il monitoraggio della glicemia mediante autocontrollo domiciliare strutturato da parte di un team diabetologico allargato alle farmacie potrà rappresentare, in futuro, uno strumento promettente in grado di migliorare ulteriormente sicurezza e comunicazione dei dati tra diabetici e diabetologi. Inoltre, il tempo dedicato dal diabetologo a quest'attività, oltre a sostituire i numerosi contatti telefonici, avrà il vantaggio (anche medico/legale) della possibilità di produrre una documentazione da allegare alla cartella clinica.

In conclusione, l'inserimento del Farmacista nel team diabetologico, oltre a rappresentare un nuovo tassello in grado di aiutare le persone affette da diabete spingendole a partecipare più attivamente e consapevolmente al controllo e alla cura della propria malattia, potrebbe avere altre ricadute positive sul sistema assistenziale attraverso la riduzione del numero di accessi in ambulatorio e l'utilizzo più efficace e partecipativo dell'autocontrollo da parte dei pazienti.

**Conflitto di interessi:** nessuno. Ricerca realizzata per gli aspetti formativi con un grant non condizionante di Roche Diagnostics.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N; Aberdeen Health Technology Assessment Group. Health Technol Assess. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review 2010 Mar;14(12):1-140. doi: 10.3310/hta14120.
2. Klonoff, DC et al. Consensus Report: The Current Role of Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 5(6): 1529-1548, 2011.
3. Bosi E., Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; On behalf of the PRISMA Study Group. Intensive Structured Self-Monitoring of Blood Glucose and Glycemic Control in Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: The PRISMA Randomized Trial. Published online before print June 4, 2013, doi: 10.2337/dc13-0092 Diabetes Care June 4, 2013.
4. Linee Guida Raccomandazioni per l'Autocontrollo 2013 - AMD/SID [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013/RACCOMAN\\_DAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMAN_DAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf).
5. Ramchandani N. e Heptulla R.A.: New technologies for diabetes: a review of the present and the future. International Journal of Pediatric Endocrinology 2012, 2012:28.
6. Saitta G. per il gruppo Farm&DIA: [http://www.aemmedi.it/files/Gruppi\\_a\\_Progetto/Report\\_FarmDia.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/Report_FarmDia.pdf).
7. Klonoff D.C. Improved outcomes from diabetes monitoring: The benefits of better adherence, therapy adjustments, patient education and telemedicine support. J Diabetes Sci Technol; 6:486-490, 2012.

## Diabete in cure palliative: raccomandazioni SID-AMD e principali indicatori clinici



R. Dionisio<sup>1</sup>, P. Ferrari<sup>1</sup>, E. Negri<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>1</sup>, P. De Cata<sup>2</sup>, B. Pirali<sup>2</sup>, A. Giardini<sup>1,3</sup>, P. Preti<sup>1</sup>

ro82@tiscali.it

<sup>1</sup> UOCP Ospedale San Martino Medea-IRCCS S. Maugeri Montescano; <sup>2</sup> U.O. Endocrinologia IRCCS S. Maugeri Pavia; <sup>3</sup> Servizio di Psicologia IRCCS S. Maugeri Montescano

**Parole chiave:** Terapia personalizzata, Cure palliative, Cancro, Diabete tipo 2, Gestione multidisciplinare

**Key words:** Personalized therapy, Palliative care, Cancer, Type 2 diabetes, Simultaneous care

## Riassunto

L'approccio clinico al diabete mellito è oggi sempre più centrato sul paziente e guidato da obiettivi personalizzati. Mentre esistono riferimenti precisi a riguardo di diversi setting di cura, meno definite sono le raccomandazioni per la gestione del diabete in pazienti inseriti in un percorso di cure palliative. SID e AMD propongono linee guida generali di approccio differenziate in base alla prospettiva di vita e agenti su livelli glicemici, indicazioni dietetiche, frequenza del monitoraggio e dosaggi

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

**Tabella 5.** Numero di scarichi dei profili glicemici in relazione ai valori di HbA1c (mmol/mol) all'ingresso nel progetto.

HbA1c	N (%)	1 scarico	2 scarichi	3 scarichi	4 scarichi	5 scarichi	6 o più
≤ 48	6 (1,9)	6	0	0	0	0	0
49 - 58	37 (11,74)	35	2	0	0	0	0
59 - 69	98 (31,11)	44	20	24	8	1	1
70 -80	101 (32,06)	42	25	16	12	5	1
>80	73 (23,17)	33	4	6	19	6	5

dibile la maggiore frequenza di scarichi dei profili glicemici in farmacia nei pazienti con peggiore controllo glicemico (Tabella 5).

Non è stato possibile sottoporre i pazienti a un questionario di gradimento del sistema di scarico dei dati.

Questa nostra prima esperienza ha prodotto dati preliminari da considerare come progetto pilota. È importante sottolineare che sia i pazienti arruolati nel progetto, sia i farmacisti hanno aderito volontariamente, e che tutti i pazienti, preventivamente informati sul sistema di trasferimento dei dati glicemici, hanno rilasciato apposito consenso scritto. A questo proposito, riteniamo che il grado di sicurezza e di riservatezza dei dati potranno essere ulteriormente migliorati dall'impiego di un sistema di criptazione e/o dall'uso di posta elettronica certificata.

La possibilità dello scarico in orario di apertura delle farmacie ha permesso una notevole flessibilità di gestione del tempo mentre l'aspetto critico, legato al tempo di risposta del diabetologo, specie in assenza dalla sede di lavoro usuale, è stato saltuariamente risolto grazie alla possibilità di trasferire i dati mediante posta elettronica attraverso l'utilizzo di tablet o smartphone.

Il monitoraggio della glicemia mediante autocontrollo domiciliare strutturato da parte di un team diabetologico allargato alle farmacie potrà rappresentare, in futuro, uno strumento promettente in grado di migliorare ulteriormente sicurezza e comunicazione dei dati tra diabetici e diabetologi. Inoltre, il tempo dedicato dal diabetologo a quest'attività, oltre a sostituire i numerosi contatti telefonici, avrà il vantaggio (anche medico/legale) della possibilità di produrre una documentazione da allegare alla cartella clinica.

In conclusione, l'inserimento del Farmacista nel team diabetologico, oltre a rappresentare un nuovo tassello in grado di aiutare le persone affette da diabete spingendole a partecipare più attivamente e consapevolmente al controllo e alla cura della propria malattia, potrebbe avere altre ricadute positive sul sistema assistenziale attraverso la riduzione del numero di accessi in ambulatorio e l'utilizzo più efficace e partecipativo dell'autocontrollo da parte dei pazienti.

**Conflitto di interessi:** nessuno. Ricerca realizzata per gli aspetti formativi con un grant non condizionante di Roche Diagnostics.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N; Aberdeen Health Technology Assessment Group. Health Technol Assess. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review 2010 Mar;14(12):1-140. doi: 10.3310/hta14120.
2. Klonoff, DC et al. Consensus Report: The Current Role of Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 5(6): 1529-1548, 2011.
3. Bosi E., Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; On behalf of the PRISMA Study Group. Intensive Structured Self-Monitoring of Blood Glucose and Glycemic Control in Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: The PRISMA Randomized Trial. Published online before print June 4, 2013, doi: 10.2337/dc13-0092 Diabetes Care June 4, 2013.
4. Linee Guida Raccomandazioni per l'Autocontrollo 2013 - AMD/SID [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013/RACCOMAN\\_DAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMAN_DAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf).
5. Ramchandani N. e Heptulla R.A.: New technologies for diabetes: a review of the present and the future. International Journal of Pediatric Endocrinology 2012, 2012:28
6. Saitta G. per il gruppo Farm&DIA: [http://www.aemmedi.it/files/Gruppi\\_a\\_Progetto/Report\\_FarmDia.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/Report_FarmDia.pdf).
7. Klonoff D.C. Improved outcomes from diabetes monitoring: The benefits of better adherence, therapy adjustments, patient education and telemedicine support. J Diabetes Sci Technol; 6:486-490, 2012.

## Diabete in cure palliative: raccomandazioni SID-AMD e principali indicatori clinici



R. Dionisio<sup>1</sup>, P. Ferrari<sup>1</sup>, E. Negri<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>1</sup>, P. De Cata<sup>2</sup>, B. Pirali<sup>2</sup>, A. Giardini<sup>1,3</sup>, P. Preti<sup>1</sup>

ro82@tiscali.it

<sup>1</sup> UOCP Ospedale San Martino Mede-IRCCS S. Maugeri Montescano; <sup>2</sup> U.O. Endocrinologia IRCCS S. Maugeri Pavia; <sup>3</sup> Servizio di Psicologia IRCCS S. Maugeri Montescano

**Parole chiave:** Terapia personalizzata, Cure palliative, Cancro, Diabete tipo 2, Gestione multidisciplinare

**Key words:** Personalized therapy, Palliative care, Cancer, Type 2 diabetes, Simultaneous care

## Riassunto

*L'approccio clinico al diabete mellito è oggi sempre più centrato sul paziente e guidato da obiettivi personalizzati. Mentre esistono riferimenti precisi a riguardo di diversi setting di cura, meno definite sono le raccomandazioni per la gestione del diabete in pazienti inseriti in un percorso di cure palliative. SID e AMD propongono linee guida generali di approccio differenziate in base alla prospettiva di vita e agenti su livelli glicemici, indicazioni dietetiche, frequenza del monitoraggio e dosaggi*

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

insulinici. Tuttavia non esistono studi ad hoc che valutino se e come i livelli di compenso glicometabolico possano agire sui principali indicatori clinici in fine vita. Obiettivo del nostro lavoro è di descrivere retrospettivamente la popolazione diabetica presente all'interno di questo particolare setting di cura e analizzare se nella nostra casistica (563 pz consecutivamente ricoverati dal 2010 al 2012) l'uso corrente di tali indicazioni possa aver generato differenze significative tra diversi livelli di glicemia media durante il ricovero e tra i principali indicatori clinici comunemente considerati nei reparti di cure palliative. È emerso che più di 1 paziente su 4 è affetto da diabete (153 pz), che non vi sono sostanziali differenze nei parametri clinici considerati tra diabetici e non diabetici se non nel BMI più alto e nella maggior durata di ricovero nei diabetici; inoltre il compenso glicemico non influisce né sui parametri clinici né sulla sopravvivenza. Nella nostra esperienza l'applicazione dei criteri SID AMD, pur implicando un compenso glicometabolico più labile, non genera differenze significative relativamente ai principali outcome considerati in tale contesto.

## Summary

*The type of intervention performed in diabetic patients should be, as far as possible, tailored to the individual patient. Specific guidelines for diabetes management in different care settings are well established, but palliative care management for diabetic subjects (DS) are less clearly defined. SID and AMD suggest general guidelines for differentiated approach based on life expectancy, suggesting less severe dietetic and glycaemic targets and a reduced frequency of glycaemic monitoring for such patients. However, specific studies addressed to evaluate the influence of glycaemic control on the main clinical indicators at end of life are needed. Aim of this study was to analyze the effect of current use of SID-AMD guidelines on a retrospective series of inpatients under palliative care to identify different clusters of mean blood glucose levels as well as their possible effects on major clinical indicators commonly used in palliative care setting (563 patients consecutively admitted from 2010 to 2012). More than 1 out of 4 subjects were DS (n.153) and no significant differences in clinical parameters were found between diabetics and non-diabetics, except for a higher BMI and a longer hospitalizations in the former; moreover, clinical parameter or survival were not influenced by glycaemic control. In our experience, the target suggested by SID-AMD standard of care and a worse glycaemic control seems to not generate significant differences in the main outcomes of patients under palliative care regimen.*

## Introduzione

La disponibilità di cure sempre più efficaci e l'innalzamento della vita media pongono oggi i paesi occidentali nella condizione di dover rispondere a necessità sempre più complesse. Mentre da una parte aumenta il tempo di convivenza con malattie croniche disabilitanti, dall'altra preme l'esigenza di garantire omogeneità di trattamenti e livelli di qualità di vita adeguati. Quanto più pesanti, gravi e inabilitanti sono le patologie, tanto

più è significativo l'intervento diretto alla conservazione della qualità di vita residua e alla valorizzazione della dignità della persona. È proprio in questo ambito di assistenza, aiuto e sollievo che si inseriscono i programmi di Cure Palliative<sup>(1)</sup>.

Volendo prendere un ambito di malattia a paradigma dell'impatto negativo sulle persone in termini di salute e di impegno economico assorbito per costi di cura e ricadute sociali, non si può non pensare al cancro. Si calcolano in Italia circa mille nuove diagnosi al giorno (di cui il 56% a carico del sesso maschile); la frequenza con cui vengono diagnosticati è in media di 7 nuovi casi ogni 1000 uomini/anno e circa 5 casi ogni 1000 donne/anno per un totale di 6 nuovi casi ogni 1000 abitanti (610 casi ogni 100.000 abitanti/anno)<sup>(2)</sup>. Il cancro colpisce o ha colpito oltre il 4% della popolazione residente e rappresenta oltre il 33% delle inabilità complessivamente riconosciute. I dati relativi al cancro hanno negli ultimi anni superato anche quelli relativi alle malattie cardiovascolari da sempre in testa come responsabili di mortalità, morbilità e costi globali<sup>(3)</sup>. La frequenza invece dei decessi legati a patologie neoplastiche maligne è in media ogni anno di 3,5 ogni 1000 uomini e 2,5 ogni 1000 donne; quindi circa 3 decessi ogni mille persone (299 morti ogni 100.000 abitanti/anno). Ogni giorno in Italia muoiono circa 500 persone di cancro<sup>(2)</sup>.

Analogo esempio è rappresentato dal diabete mellito: secondo i dati della Federazione Internazionale del diabete (IDF) a livello mondiale la prevalenza del diabete fra i soggetti di età adulta (20-79 aa) è del 6,4% e raggiungerà nel 2030 il 7,7%, pari a 552 milioni di persone<sup>(4)</sup>. Secondo l'ISTAT attualmente in Italia i diabetici rappresentano circa il 4,9% della popolazione con una distribuzione prevalente nelle classi più svantaggiate dove i fattori di rischio sono più comuni. La sua prevalenza aumenta con l'età e oltre i 75 anni 1 persona su 5 ne è affetta. Nel 2009 il diabete è stato riconosciuto come causa principale di morte in 20.760 casi. Nello stesso anno ben oltre 71.978 decessi hanno visto il diabete segnalato come concausa nelle schede ISTAT<sup>(5)</sup>.

I pazienti oncologici hanno un'incidenza di diabete mellito 6 volte più alta della popolazione generale<sup>(6)</sup> per la presenza di alterazioni metaboliche indotte dal tumore (insulino-resistenza) e cause iatrogene (ad es. uso di corticosteroidi).

Poiché l'incidenza di entrambe le patologie aumenta con l'avanzare dell'età (il 60% dei pazienti neo-diagnosticati per cancro ha più di 65 anni e il 17% delle persone con più di 65 anni ha il diabete) ne consegue che la coesistenza fra diabete e cancro aumenterà sempre più con l'innalzamento dell'età della popolazione<sup>(7)</sup>.

La Rete di Cure Palliative: nell'ultimo decennio ha avuto grande diffusione in Italia, anche se non in modo omogeneo, la rete di servizi di cure palliative. La legge 38 del 2010, oltre che sancire un pieno riconoscimento all'attenzione assistenziale in tema di dolore e cure palliative, ha determinato un'ulteriore nuova spinta

all'integrazione tra ospedale e territorio definendo molti criteri specifici di accreditamento e favorendo il potenziamento dell'assistenza domiciliare. Prova ne è la presenza censita dal ministero sul territorio italiano al 1 giugno 2013 di circa 264 hospice di cure palliative e 281 centri di terapia del dolore; presenza tuttavia considerata non ancora sufficiente soprattutto per omogeneità di distribuzione tra le varie regioni e diversità di modelli assistenziali. La fase terminale di malattia non è infatti caratteristica esclusiva della malattia oncologica, ma rappresenta la fase ultima di molte malattie gravi ad andamento cronico progressivo, più o meno fra loro sovrapposte e coinvolgenti diversi organi e apparati (cardio circolatorio, respiratorio, neurologico, metabolico, epatico e renale); pertanto l'utenza potenziale di un programma di cure palliative va diretta ben oltre quella esclusiva oncologica estendendosi alla platea dei malati non oncologici (stimabile annualmente nel 50-100% rispetto ai potenziali utenti neoplastici)<sup>(8)</sup>.

*Il diabete mellito in Cure Palliative:* il diabete mellito rappresenta un problema di grande impatto sul sistema sanitario pervadendo gran parte degli ambiti sanitari sia in ragione della sua epidemiologia ma anche e soprattutto in ragione delle gravi complicanze macroangiopatiche (cardio e cerebro vascolari), microangiopatiche (neuropatia, retinopatia) e miste (piede diabetico). Fattori, questi, alla base di grave invalidità cronica che si intreccia e sovrappone, nell'età avanzata, a quella del cancro, e/o del dolore cronico e/o della fragilità.

Contestualmente va sempre più affermandosi la tendenza, in diversi ambiti sanitari, ma soprattutto in campo oncologico e palliativo, a favorire un modello assistenziale tipo *Simultaneous Care*, ovvero un modello di cura basato sull'integrazione delle competenze specialistiche in forma non più sequenziale ma "simultanea". Allo stesso modo anche in campo diabetologico l'approccio clinico è sempre più centrato sul paziente e guidato da obiettivi personalizzati.

Per tutti questi fattori, sebbene per chi lavora in Cure Palliative gestire pazienti con molteplici comorbilità sia già oggi sempre più frequente, l'associazione con il diabete mellito di malattie croniche progressive gravi quali il cancro ma non solo, riveste un ruolo molto rilevante in termini di complessità gestionale e assorbimento di risorse.

Dalla revisione della letteratura non si evincono dati epidemiologici specifici relativamente al peso di questa associazione all'interno del carico assistenziale della rete di Cure Palliative in Italia. Per di più oltre al peso assistenziale e di complessità si aggiunge il dato incerto relativo alle modalità di gestione clinica del diabete in un setting di cure palliative, in particolare riguardo a quale controllo glicometabolico ricercare. Le linee guida internazionali sulla gestione del diabete suggeriscono target glicemici proiettati soprattutto alla prevenzione delle complicanze a lungo termine e legate al contesto di assistenza ma prive di razionale scientifico se applicate a una popolazione di pazienti

con sopravvivenza di pochi mesi, dove spesso possono contrastare con gli obiettivi principali da perseguire in questa popolazione e cioè il controllo dei sintomi e la tutela della qualità di vita<sup>(9)</sup>. Mentre quindi esistono per vari ambiti assistenziali (gravidanza, sport, carcere, pediatria etc.), riferimenti precisi di target glicometabolici, meno definite sono le raccomandazioni per la gestione del diabete in pazienti con patologie oncologiche o non oncologiche in fase avanzata e inseriti in un percorso di cure palliative. A questo proposito le società diabetologiche italiane SID e AMD propongono linee guida generali di approccio differenziate in base alla prospettiva di vita e inerenti i livelli glicemici di intervento, indicazioni dietetiche e frequenza del monitoraggio (vedi Tabella 1). Queste linee guida prevedono livelli glicemici di compenso ben più elevati rispetto alle indicazioni standard e pur se basate su consenso di esperti e un forte razionale di buon senso clinico, non sono tuttavia validate da studi randomizzati. Alcuni studi infatti sembrerebbero evidenziare un'importanza rilevante del controllo metabolico anche in ambito oncologico avanzato<sup>(10)</sup>. È segnalato per esempio come in una coorte di pazienti affette da neoplasia mammaria avanzata metastatica la presenza di elevati livelli glicemici (sia in pz diabetiche che non diabetiche) conferisse un maggior rischio di morte ri-

**Tabella 1. Raccomandazioni SID-AMD 2009-2010 per la gestione del diabete in cure palliative.**

Prognosi di poche settimane o mesi	Prognosi di pochi giorni
I valori vanno mantenuti in un range compreso fra 180 e 360 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; l'approccio va personalizzato nel caso di iperglicemia sintomatica.	Se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è >360 mg/dl.
Possono essere evitate indicazioni dietetiche restrittive.	Se il paziente non è cosciente è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizante e il monitoraggio glicemico condividendo con i familiari questa scelta.
La frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile.	
Con la riduzione dell'appetito, nel diabete di tipo 2 la dose di ipoglicemizanti orali deve essere ridotta, dando la preferenza a sulfoniluree a breve durata di azione o glinidi ed evitando la metformina. Nel paziente tipo 1 la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi.	

petto a quelle con valori glicemici normali<sup>(11)</sup>. Altri dati in letteratura invece non confermerebbero questa tendenza e i pochi articoli che trattano in maniera specifica questo argomento sono inconclusivi e suggeriscono la necessità di studi ad hoc. In particolare non è noto se il controllo glicometabolico possa nel breve periodo (ultimi tre-sei mesi di vita) influenzare i principali parametri considerati in un setting di cure palliative (tra cui dolore, sopravvivenza, performance funzionali)<sup>(12)</sup>.

## Scopo dello studio

Lo studio è di tipo osservazionale, retrospettivo e mira ad analizzare le principali caratteristiche della popolazione di ammalati afferita in tre anni di attività alla nostra divisione di Cure Palliative e in particolare a focalizzare l'analisi sulla sottopopolazione diabetica. Ha lo scopo inoltre di descrivere il profilo della popolazione assistita in un setting di cure palliative sia in termini di caratteri generali (età, sesso, tipo di neoplasia, indicatori di performance e prognosi, sopravvivenza, prevalenza e quantità di dolore, durata del ricovero) ma anche e soprattutto in termini di prevalenza del diabete, (glicemie medie durante la degenza) utilizzando i criteri SID-AMD e di misurare e caratterizzare in termini di significatività eventuali differenze tra diabetici e non diabetici. Infine, è stato valutato l'eventuale se la glicemia media era in grado di differenziare i pazienti diabetici dai non diabetici, rispetto ad alcuni dei principali indicatori clinici considerati nel nostro setting assistenziale.

## Materiali e metodi

### Il diabete nella nostra divisione

All'interno della nostra UOCP per i pazienti che hanno una diagnosi di diabete mellito all'ingresso, viene eseguita un'anamnesi diabetologica e nutrizionale relativa alla settimana precedente il ricovero focalizzando l'attenzione su modalità di controllo (automonitoraggio o delega al caregiver), eventuali modifiche della terapia intervenute e grado di compenso metabolico. Il PDTA prevede un profilo glicemico con 3 misurazioni giornaliere<sup>(8,15,21)</sup> per i primi 3 giorni di ricovero ed una rimodulazione prudenziale della terapia all'ingresso per evitare ipoglicemie. Vengono impostate correzioni sulla base dei valori glicemici solo in caso di sintomi o se fuori range (80-300 mg/dl). Successivamente, in base ai valori osservati e alle valutazioni cliniche complessive si prendono eventuali ulteriori modifiche della terapia, intensità del monitoraggio e istruzioni relative ad alimentazione ed educazione del caregiver. Questa condotta non è applicata ai pazienti con prognosi infausta a pochi giorni: per questi si effettua la misurazione glicemica con eventuale correzione solo in caso di

sintomi conclamati (poliuria, sete intensa, sudorazione, tremore ecc..).

Per quanto riguarda la terapia antidiabetica, trattandosi di pazienti con malattie avanzate e vari gradi di insufficienza d'organo, con apporto alimentare ridotto o quanto meno erratico se non artificiale (nutrizione enterale o parenterale), sono quasi sempre esclusi gli ipoglicemizzanti orali perché controindicati in caso di insufficienza renale od epatica, poco stimolanti l'appetito e gravati da maggior rischio di ipoglicemia. La scelta ricade quindi quasi sempre sulla terapia insulinica se non già precedentemente impostata. Riguardo al tipo di insulina sono preferiti in genere gli analoghi rapidi dell'insulina perché più maneggevoli e modulabili sui reali introiti alimentari (somministrabili dopo il pasto, in base al pasto consumato, se consumato) e a breve emivita e quindi con minor rischio di ipoglicemia tardiva.

## Casistica e indicatori

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati provenienti da 563 pazienti consecutivamente ricoverati nel periodo 2010-2012, raccogliendo dati relativi a: età, sesso, Body Mass Index (BMI), diagnosi principale di ingresso, presenza di diabete, misurazione del dolore (NRS scala numerica 0-10), glicemia media durante la degenza (media matematica delle glicemie eseguite durante tutta la degenza), giornate di degenza, sopravvivenza (calcolata dalla data del primo ricovero). I pazienti sono stati raggruppati sulla base della diagnosi di ingresso: non oncologica/oncologica e se oncologica: apparato gastrointestinale, respiratorio, genitourinario, mammella, sistema nervoso centrale, altro.

Sono stati inoltre considerati i seguenti indicatori di routine in cure palliative:

- Karnofsky Performance Status - KPS<sup>(13)</sup>: elaborato per misurare l'integrità funzionale e la necessità di assistenza in pazienti affetti da neoplasia; il questionario permette di ottenere un punteggio sul grado di performance del paziente nell'ottemperare alle ordinarie occupazioni (range 0-100; 0 totalmente dipendente - 100 totalmente indipendente). E' un indicatore globale dello stato funzionale di pazienti oncologici con buona validità.
- Palliative Prognostic Index - PPI<sup>(14)</sup>: indice di funzionalità che permette di predire la sopravvivenza dei pazienti terminali. La letteratura recente conferma l'utilità di questo indice di sopravvivenza in cure palliative, seppur con qualche riserva<sup>(15)</sup>. Range 0-15: PPI ≤2 sopravvivenza stimabile maggiore rispetto a PPI ≥4, PPI ≥4 sopravvivenza stimabile ≥6 settimane, PPI ≥6 sopravvivenza stimabile tra le 3 e le 5 settimane.
- Indice di Barthel: fornisce un punteggio indicativo dello stato di indipendenza del paziente nello svolgimento di attività quotidiane. Range 0-100: 0 totale

mancanza di autonomia, 100 massima indipendenza sul piano funzionale.

- Edmonton Symptom Assessment Scale - ESAS<sup>(16)</sup>: permette una valutazione complessiva della qualità della vita del paziente (valutazione soggettiva di dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, inappetenza, malessere e difficoltà a respirare). Range 0-100: 100 peggiore sintomatologia percepita.

## Analisi statistica

Dopo aver effettuato le analisi descrittive dei pazienti diabetici e non diabetici, sono state valutate eventuali differenze in merito a età e ai parametri clinici. Rispetto al sottogruppo dei soli diabetici, sono state valutate eventuali differenze fra pazienti oncologici e non oncologici e in base al compenso glicemico (glicemia media <200 vs ≥200 mg/dl; cut off più elevati non permettevano, con la nostra casistica, un confronto significativo poiché la numerosità dei casi con glicemia media elevata era insufficiente). Infine sono state analizzate eventuali differenze tra pazienti diabetici e non diabetici all'interno del sottogruppo dei pazienti non oncologici.

Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato come statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata effettuata usando il software SPSS. Le differenze tra gruppi sono state effettuate tramite t-test per campioni indipendenti.

## Risultati

In tabella 2 sono rappresentate la caratteristiche socio-anagrafiche e cliniche dell'intero campione.

I pazienti diabetici si differenziano dai pazienti non diabetici esclusivamente rispetto al BMI ( $23.8 \pm 6.5$  vs  $22.1 \pm 4.9$  Kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ) e alla durata del ricovero ( $23.3 \pm 15.8$  vs  $19.9 \pm 17.0$  giorni  $p < 0.05$ ). Da segnalare in particolare che per quanto riguarda la sopravvivenza non emerge una differenza significativa tra il gruppo di pazienti diabetici rispetto ai non diabetici.

Relativamente al sottogruppo di pazienti con diagnosi di diabete ( $n=153$ ), gli oncologici si differenziano dai non oncologici per il numero di giorni di sopravvivenza ( $50.0 \pm 96.3$  vs  $93.9 \pm 141.7$ ;  $p < 0.05$  rispettivamente) e BMI ( $22.9 \pm 4.8$  vs  $29.3 \pm 11.1$ ;  $p < 0.01$ ).

Dividendo i pazienti diabetici in base al compenso glicemico (<200 mg/dl vs >200) non emergono differenze significative all'interno dei due gruppi in termini di BMI, KPS, PPI, dolore, Barthel Index, ESAS e sopravvivenza (Tabella 3).

Nel sottogruppo di pazienti con diagnosi di base non oncologica i pazienti diabetici sono più giovani ( $73.8 \pm 11.1$  vs  $79.4 \pm 10.0$ ;  $p < 0.05$ ) e hanno un maggior BMI ( $29.3 \pm 11.1$  vs  $23.0 \pm 5.4$ ;  $p < 0.05$ ) e un Barthel Index più alto ( $24.0 \pm 22.1$  vs  $16.4 \pm 21.0$ ;  $p < 0.05$ ) rispetto ai non diabetici.

**Tabella 2.** Caratteristiche socio-anagrafiche e cliniche della popolazione ( $n=563$ ).

Età M±DS	73.9±10.7	
Sesso (%)	M F	289(51.3) 274(48.7)
Diagnosi principale (%)	Oncologica a.gastrointestinale a. respiratorio a.genitourinario mammella sistema nervoso centrale altro* Non Oncologica**	478(84.9) 197(35.0) 106(18.8) 73(13.0) 31(5.5) 17(3.0) 54(9.6) 85(15.1)
Diabete (%)	si no	153(27.2) 410(72.8)
BMI M±DS	22.6±5.4	
KPS M±DS		26.4± 10.9
KPS %	range 10-20 30-40 50-60	53.2 42.2 4.6
PPI M±DS		6.6±3.5
PPI %	range 0≤PPI≤2 2≤PPI≤4 PPI≥4	0.9 19.0 80.1
Dolore M±DS		2.8±2.7
Dolore %	range <4 4-7 ≥7	59.4 28.7 11.9
Barthel Index M±DS		25.6±24.9
Barthel Index %	range 0-21 21-60 61-100	59.9 30.5 9.6
ESAS M±DS	25.6±24.9	
gg di degenza M±DS	20.9±16.6	
gg di sopravvivenza M±DS	47.6±91.1	

\*neoplasie ematologiche, neoplasie capo-collo, melanoma \*\*cirrosi, demenza, BPCO.

**Tabella 3.** Parametri clinici nella popolazione diabetica ( $n=153$ ) usando come cut off di glicemia media 200 mg/dl.

	< 200 mg/dl M±DS	>200 mg/dl M±DS	p
BMI	24.0±7.2	23.4±4.3	ns
KPS	26.7±10.0	27.1±11.1	ns
PPI	6.3±2.1	6.9±2.6	ns
Dolore	2.6±2.6	2.0±2.4	ns
Barthel Index	27.1±22.6	25.7±21.9	ns
ESAS	20.7±24.7	17.2±24.2	ns
gg.sopravvivenza	60.1±127.4	31.9±36.4	ns

## Discussione

Dall'analisi della popolazione afferita in tre anni di attività all'interno della nostra UOCP emerge innanzitutto, come atteso, che il diabete è presente in una quota molto rilevante: più di 1 paziente su 4 presenta una diagnosi di diabete mellito. L'elevata prevalenza in questa popolazione deriva da molteplici cause: età avanzata, alterazioni metaboliche indotte dal tumore, uso di farmaci iperglicemizzanti (glucocorticoidi, alcuni antipsicotici).

Nel nostro studio abbiamo cercato di identificare eventuali differenze esistenti tra pazienti diabetici e non diabetici. Nella casistica analizzata è emerso che, sebbene non vi siano differenze significative in termini di indicatori clinici e prognostici tra i due gruppi, esiste invece una differenza significativa in termini di impegno assistenziale, in quanto i pazienti diabetici hanno in media ricoveri più lunghi. Tale dato potrebbe rispecchiare sia una maggior complessità in termini di complicanze (maggior rischio infettivo, ad esempio) che una maggior richiesta assistenziale (terapia insulinica, controlli glicemici, educazione del caregiver). Anche esaminando i giorni di sopravvivenza non emerge una differenza significativa tra il gruppo di pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Considerando solo il sottogruppo di pazienti diabetici, quelli anche con neoplasie hanno una sopravvivenza media inferiore rispetto ai non oncologici (50 gg vs 93.9 gg) essendo, nella maggior parte dei casi, pazienti che si presentano al ricovero con malattia molto avanzata e rapidamente ingravescente. Esaminando invece il sottogruppo di pazienti con diagnosi di base non oncologica, i pazienti diabetici sono più giovani (73.8 vs 79.4) e hanno un maggior BMI (29.3 vs 23.0) e un Barthel Index più alto (24.0 vs 14.4, indicativo di maggior autonomia). Ciò potrebbe riflettere la tendenza del paziente diabetico a richiedere, in ragione della sua complessità, una maggiore attenzione clinica e un maggior impegno assistenziale tanto da prevedere interventi sintomatici (palliativi) in un'epoca più precoce ed in una fase di ancora discreta autonomia.

In ambito più strettamente glicometabolico, secondo le linee guida dell'ADA per la cura del diabete, un controllo glicemico intensivo ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) è indispensabile per ridurre il rischio di complicanze microvascolari e se tale obiettivo viene raggiunto precocemente dalla diagnosi vi è anche un potenziale beneficio sulle complicanze macrovascolari. Nel paziente avviato a cure palliative il target di  $HbA_{1c}$  diventa meno stringente perché la prevenzione cardiovascolare passa in secondo piano a causa e di vita ridotta a settimane o mesi e l'obiettivo principale diventa evitare i sintomi da ipo e iperglicemia<sup>(9)</sup>. La revisione della letteratura tuttavia non permette di individuare percorsi e indicazioni precise per la ge-

stione del diabete all'interno di questa popolazione. La letteratura che tratta in maniera specifica questo argomento e che suggerisce una linea di condotta clinica è basata esclusivamente su esperienze cliniche che lasciano aperte diverse criticità, soprattutto sul target glicemico da perseguire e quindi anche su frequenza del monitoraggio glicemico e su opportunità e tempi degli interventi di modifica della terapia antidiabetica<sup>(17-20)</sup>.

Esiste incertezza anche su quale sia il target glicemico da perseguire nella popolazione diabetica all'interno della rete di cure palliative. Gli Standard Italiani (SID AMD) per la cura del diabete mellito raccomandano in primo luogo di evitare sintomi da ipo/iperglicemia, suggerendo un ampio target glicemico compreso tra i 180 e i 360 mg/dl (vedi Tabella 1). Dall'analisi dei dati abbiamo cercato di valutare se differenti medie glicemiche potessero essere correlate a differenti outcome clinici codificati dagli indicatori rilevati durante la degenza: dividendo i pazienti diabetici in base al compenso glicemico (glicemia media al ricovero  $< 200$  vs  $> 200$  mg/dl) non sono emerse differenze significative all'interno dei due gruppi in termini di sopravvivenza, dolore e indicatori di performance. Tale dato sembra quindi confermare le raccomandazioni che consigliano al clinico la personalizzazione del target glicemico e l'abbandono di obiettivi glicemici troppo "ambiziosi". Nella nostra casistica la glicemia con cut-off di 200 mg/dl non è risultato elemento differenziante sul dolore percepito ma il legame tra dolore e stress iperglicemico in fase ultima di vita meriterebbe ulteriori studi.

## Conclusioni

I dati della nostra ricerca confermano alcune considerazioni già note e ne rafforzano altre meno evidenti. La presenza di pazienti diabetici in carico ad equipe di cure palliative è sempre più frequente e in prospettiva sempre più impegnativa. Sebbene infatti, in questa popolazione, la presenza del diabete sembri non modificare la prognosi, certamente modifica significativamente l'impegno e il carico assistenziale dell'equipe.

Dall'analisi eseguita sulla nostra popolazione i criteri di indirizzo delle società SID-AMD utilizzati da noi per la gestione quotidiana del diabete mellito risultano non influenzare significativamente i principali outcome clinici considerati, tra cui il dolore. Sono quindi auspicabili, anche se di difficile applicazione, nuovi studi con lo scopo di precisare l'importanza dell'approccio clinico al diabete nelle fasi più avanzate di malattia. I dati epidemiologici legati al cancro ed al diabete insieme alle complessità crescenti delle equipe di cure palliative impegnate su vari fronti e in diversi setting (ospedale, casa, hospice, RSA), impongono infatti attenzioni sempre maggiori a tutti i risvolti clinici

sociali ed etici ad essi correlati. È altresì cruciale uno sforzo collettivo alla definizione di percorsi di gestione interdisciplinari e condivisi mirati alla diffusione di comportamenti corretti e di buona pratica clinica.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. Dolore da cancro e cure palliative. Ginevra OMS 1990 (collana rapporti tecnici 804) <http://www.iss.it/binary/publ/cont/08-16%20web.1214313456.pdf>.
2. I numeri del cancro in Italia 2012. Rapporto AIOM, CCM, AIRTUM <http://www.registri-tumori.it/>.
3. Quinto rapporto FAVO sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. <http://www.favo.it/quinto-rapporto/quinto-rapporto-2013.html>.
4. Bruno G, Il diabete in Italia, collana a cura della SID, Edizioni Minerva Torino, 2012.
5. Istat.it. Il diabete in Italia. 24 settembre 2012 <http://www.istat.it/it/archivio>.
6. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes Management in Patients Receiving Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 32: 275-286, 2006.
7. Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol*. 2013;583786, 2013.
8. Ministero della Salute - Comitato sulle Cure Palliative [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_378\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_378_allegato.pdf).
9. Vandnhaute V. Palliative Care and type II Diabetes: a need for new guidelines?. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 27 (7):444-445, 2010.
10. Van De Poll-Franse LV, Housterman ST, Janssen-Heijnen MLG et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: large population based analysis. *International Journal of Cancer*. 120 (9):1986-1992, 2007.
11. Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. *Experimental Diabetes Research*. 2012;732027, 2012.
12. Angelo M, Ruchalski C, Sproge B.J. An approach to Diabetes Mellitus in Hospice and Palliative Medicine, 14(1):83-87, 2011.
13. Mor V, Laliberte L, Morris JN et al The Karnofsky Performance Status Scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 53:2002-2007, 1984.
14. Morita T, Tsunoda J, Inoue S et al The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 7: 128-133, 1999.
15. Stiel S, Bertram L, Neuhaus S et al Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians' estimate of survival in terminally ill patients. *Supportive Care in Cancer* 18(1): 43-49, 2010.
16. Moro C, Brunelli C, Miccinesi G et al. Edmonton Symptom Assessment Scale: Italian validation in two Palliative Care settings. *Supportive Care in Cancer* 14(1): 30-37, 2006.
17. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 13(6):339-346, 1997.
18. Osborne C, Wilding J. Treating diabetes mellitus in palliative care patients. *Eur J Palliat Care* 10 (5): 186-188, 2003.
19. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C et al Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J cancer Care* 14:244-248, 2004.

20. Ford-Dunn S, Smith A, Quinn J. Blood glucose levels in diabetic patients during the terminal phase : is continuation of treatment necessary? Poster presentation. Proceedings of the 5th Palliative care congress, University of Warwick, UK p.161, 2004.

## Ruolo dell'attività motoria adattata nella prevenzione della riduzione della forza muscolare, mobilità articolare e velocità del cammino nei soggetti diabetici



P. Francia<sup>1</sup>, A. De Bellis<sup>2</sup>, G. Seghieri<sup>3</sup>, R. Lazzeri<sup>1</sup>, M. Gulisano<sup>1</sup>, R. Anichini<sup>2</sup>

[piergiorgiofrancia@libero.it](mailto:piergiorgiofrancia@libero.it)

<sup>1</sup> Scuola di Scienze della Salute, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Firenze;

<sup>2</sup> Servizio di Diabetologia USL 3 Ospedale di Pistoia; <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Pistoia

**Parole chiave:** Piede diabetico, Attività fisica adattata, Mobilità articolare, Forza muscolare, Velocità del cammino

**Key words:** Diabetic foot, Adapted physical activity, Joint mobility, Muscular strength, Walking speed

## Riassunto

Una limitata mobilità articolare ed una ridotta forza muscolare sono fattori di rischio di ulcerazione nel piede diabetico. Questi deficit possono portare ad una ridotta velocità del cammino. Lo scopo di questo studio era quello di valutare l'effetto di un protocollo sperimentale di attività fisica adattata (AFA) sulla mobilità articolare, forza muscolare e velocità del cammino in un gruppo di pazienti con lunga durata di diabete.

Il protocollo consisteva in 12 settimane di allenamento sotto supervisione. Sia la mobilità articolare che la forza muscolare della caviglia sono state misurate rispettivamente con un inclinometro e con due dinamometri isometrici, prima e dopo l'AFA, in 26 soggetti diabetici ed in 17 soggetti di controllo. Nei soggetti diabetici la mobilità articolare della caviglia era ridotta di circa il 36% in flessione plantare (FP) e di circa il 23% in flessione dorsale (FD) rispetto ai controlli ( $p < 0,001$ ), aumentando in modo significativo dopo l'AFA ( $p < 0,001$  per entrambi). Inoltre, nei pazienti diabetici, la forza muscolare della caviglia era ridotta di circa il 51% in FP e del 30% in FD, rispetto ai controlli, aumentando in modo significativo dopo AFA ( $p < 0,001$ ). Di conseguenza, la velocità del cammino, significativamente ridotta al momento dei test iniziali ( $p < 0,002$ ), è aumentata dopo AFA di 0,28 m/s ( $p < 0,001$ ).

In conclusione 12 settimane di programma AFA sotto supervisione migliora significativamente la mobilità articolare, la performance muscolare e la velocità del cammino nei pa-

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

sociali ed etici ad essi correlati. È altresì cruciale uno sforzo collettivo alla definizione di percorsi di gestione interdisciplinari e condivisi mirati alla diffusione di comportamenti corretti e di buona pratica clinica.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. Dolore da cancro e cure palliative. Ginevra OMS 1990 (collana rapporti tecnici 804) <http://www.iss.it/binary/publ/cont/08-16%20web.1214313456.pdf>.
2. I numeri del cancro in Italia 2012. Rapporto AIOM, CCM, AIRTUM <http://www.registri-tumori.it/>.
3. Quinto rapporto FAVO sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. <http://www.favo.it/quinto-rapporto/quinto-rapporto-2013.html>.
4. Bruno G, Il diabete in Italia, collana a cura della SID, Edizioni Minerva Torino, 2012.
5. Istat.it. Il diabete in Italia. 24 settembre 2012 <http://www.istat.it/it/archivio>.
6. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes Management in Patients Receiving Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 32: 275-286, 2006.
7. Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol*. 2013;583786, 2013.
8. Ministero della Salute - Comitato sulle Cure Palliative [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_378\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_378_allegato.pdf).
9. Vandnhaute V. Palliative Care and type II Diabetes: a need for new guidelines?. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 27 (7):444-445, 2010.
10. Van De Poll-Franse LV, Housterman ST, Janssen-Heijnen MLG et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: large population based analysis. *International Journal of Cancer*. 120 (9):1986-1992, 2007.
11. Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. *Experimental Diabetes Research*. 2012;732027, 2012.
12. Angelo M, Ruchalski C, Sproge B.J. An approach to Diabetes Mellitus in Hospice and Palliative Medicine, 14(1):83-87, 2011.
13. Mor V, Laliberte L, Morris JN et al The Karnofsky Performance Status Scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 53:2002-2007, 1984.
14. Morita T, Tsunoda J, Inoue S et al The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 7: 128-133, 1999.
15. Stiel S, Bertram L, Neuhaus S et al Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians' estimate of survival in terminally ill patients. *Supportive Care in Cancer* 18(1): 43-49, 2010.
16. Moro C, Brunelli C, Miccinesi G et al. Edmonton Symptom Assessment Scale: Italian validation in two Palliative Care settings. *Supportive Care in Cancer* 14(1): 30-37, 2006.
17. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 13(6):339-346, 1997.
18. Osborne C, Wilding J. Treating diabetes mellitus in palliative care patients. *Eur J Palliat Care* 10 (5): 186-188, 2003.
19. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C et al Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J cancer Care* 14:244-248, 2004.

20. Ford-Dunn S, Smith A, Quinn J. Blood glucose levels in diabetic patients during the terminal phase : is continuation of treatment necessary? Poster presentation. Proceedings of the 5th Palliative care congress, University of Warwick, UK p.161, 2004.

## Ruolo dell'attività motoria adattata nella prevenzione della riduzione della forza muscolare, mobilità articolare e velocità del cammino nei soggetti diabetici



P. Francia<sup>1</sup>, A. De Bellis<sup>2</sup>, G. Seghieri<sup>3</sup>, R. Lazzeri<sup>1</sup>, M. Gulisano<sup>1</sup>, R. Anichini<sup>2</sup>

[piergiorgiofrancia@libero.it](mailto:piergiorgiofrancia@libero.it)

<sup>1</sup> Scuola di Scienze della Salute, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Firenze;

<sup>2</sup> Servizio di Diabetologia USL 3 Ospedale di Pistoia; <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Pistoia

**Parole chiave:** Piede diabetico, Attività fisica adattata, Mobilità articolare, Forza muscolare, Velocità del cammino

**Key words:** Diabetic foot, Adapted physical activity, Joint mobility, Muscular strength, Walking speed

## Riassunto

Una limitata mobilità articolare ed una ridotta forza muscolare sono fattori di rischio di ulcerazione nel piede diabetico. Questi deficit possono portare ad una ridotta velocità del cammino. Lo scopo di questo studio era quello di valutare l'effetto di un protocollo sperimentale di attività fisica adattata (AFA) sulla mobilità articolare, forza muscolare e velocità del cammino in un gruppo di pazienti con lunga durata di diabete.

Il protocollo consisteva in 12 settimane di allenamento sotto supervisione. Sia la mobilità articolare che la forza muscolare della caviglia sono state misurate rispettivamente con un inclinometro e con due dinamometri isometrici, prima e dopo l'AFA, in 26 soggetti diabetici ed in 17 soggetti di controllo. Nei soggetti diabetici la mobilità articolare della caviglia era ridotta di circa il 36% in flessione plantare (FP) e di circa il 23% in flessione dorsale (FD) rispetto ai controlli ( $p < 0,001$ ), aumentando in modo significativo dopo l'AFA ( $p < 0,001$  per entrambi). Inoltre, nei pazienti diabetici, la forza muscolare della caviglia era ridotta di circa il 51% in FP e del 30% in FD, rispetto ai controlli, aumentando in modo significativo dopo AFA ( $p < 0,001$ ). Di conseguenza, la velocità del cammino, significativamente ridotta al momento dei test iniziali ( $p < 0,002$ ), è aumentata dopo AFA di 0,28 m/s ( $p < 0,001$ ).

In conclusione 12 settimane di programma AFA sotto supervisione migliora significativamente la mobilità articolare, la performance muscolare e la velocità del cammino nei pa-

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

zienti diabetici limitando così uno dei fattori patogenetici del piede diabetico e prevenendo potenzialmente la disabilità associata.

## Summary

*Limited joint mobility and impaired muscular performance are risk factors for ulceration in diabetic foot. This alteration can give a limited gait speed in diabetic patients. Aim of this study was to evaluate the effect of an experimental protocol of adapted physical activity (APA) on joint mobility, muscular strength and gait speed in a group of longstanding diabetic subjects.*

*The protocol consisted in 12-weeks supervised training program in both joint mobility and muscular strength at the ankle before and after APA measured by an inclinometer and respectively by an isometric dynamometer in 26 diabetic subjects compared with 17 healthy subjects.*

*In diabetic subjects joint mobility at ankle was reduced by about 36% as to plantar flexion (PF) and by about 23% as to dorsal flexion (DF) compared to controls ( $p < 0.001$ ), being significantly improved after APA ( $p < 0.001$  for both). Moreover, in diabetic patients, muscular strength at ankle was reduced by about 51% in PF and by 30% in DF, compared to controls, again significantly increased after APA ( $p < 0.001$ ). Consequently, the walking speed, significantly reduced at the time of the initial tests ( $p < 0.002$ ), increased after APA by 0.28 m/s ( $p < 0.001$ ).*

*In conclusion twelve-week APA supervised program significantly improves joint mobility, muscular performance and walking speed in diabetic patients thus limiting one of the pathogenetic factors of diabetic foot and potentially preventing disability.*

## Introduzione

Il piede diabetico rappresenta un grave problema sanitario in continua espansione che spesso porta ad ulcerazioni, amputazioni distali dell'arto inferiore ed ad un aumentato rischio di morte<sup>(1)</sup>.

La neuropatia, la vasculopatia e le infezioni sono riconosciute essere le principali cause eziologiche delle ulcere diabetiche<sup>(2)</sup>. Ciononostante, ci sono numerosi altri fattori che possono contribuire all'ulcerazione del piede, fra questi rivestono un importante ruolo la limitata mobilità articolare e la ridotta forza muscolare a livello dell'arto inferiore<sup>(3,4)</sup>.

La riduzione della forza muscolare e della mobilità articolare a livello della gamba e del piede possono essere riscontrate nei pazienti diabetici e possono comportare un'alterazione del cammino in ogni sua fase e della velocità dello stesso. Inoltre, queste alterazioni possono indurre una un'anomala distribuzione del peso sulla superficie plantare del piede con un maggiore rischio ulcerativo<sup>(5,6)</sup>.

Sono state riportate importanti relazioni tra la polineuropatia e la debolezza muscolare, entrambe collegate ad una atrofia dei muscoli della gamba<sup>(7,8)</sup>, ma più

recentemente, il diabete di tipo 2, "di per sé" ha dimostrato di essere associato, spesso in modo permanente, con una perdita accelerata della forza e della qualità muscolare, determinando una precoce disabilità con un peggioramento della qualità della vita<sup>(9)</sup>.

Con queste premesse, lo scopo di questo studio è stato quello di definire un protocollo di attività fisica adattata (AFA) rivolto a soggetti con diabete mellito di lunga data, con riduzione della mobilità articolare ed un'alterata performance muscolare, per valutare l'effetto di un programma di allenamento sulla forza muscolare e la mobilità articolare.

## Materiale e metodi

Nello studio sono stati inclusi 26 soggetti diabetici (13 uomini, 13 donne), di età media  $60 \pm 8,2$  (DS) anni e 17 controlli sani (6 uomini, 11 donne) di età media  $58,9 \pm 9,6$ . I pazienti sono stati reclutati dall'Unità di Diabetologia dell'Ospedale di Pistoia ed è stato richiesto ai pazienti ed ai controlli di sottoscrivere un consenso informato. Criteri di esclusione erano la presenza di scarso controllo metabolico del diabete, oltre alla presenza di controindicazioni alla pratica dell'attività fisica, tra le quali la presenza di ulcere o gravi deformità del piede. Il gruppo di controllo era costituito da soggetti sani di pari età senza alcun problema di mobilità. Le caratteristiche cliniche dei soggetti che hanno partecipato allo studio sono descritte nella tabella 1. L'esame fisico includeva l'ispezione del piede e la valutazione delle deformità. Ogni soggetto ha eseguito la valutazione della neuropatia mediante la percezione della soglia di vibrazione (VPT), valutazione con monofilamento (G Semmens Weinstein), e la valutazione dei riflessi rotuleo e achilleano. È stata inoltre valutata la presenza di vasculopatia includendo la determinazione dei polsi periferici e della tensione di ossigeno transcutanea (TcPO<sub>2</sub>). All'inizio ed alla fine dello studio è stata, infine, misurata l'emoglobina A1c con metodo HPLC.

## Determinazione della mobilità articolare

La mobilità articolare della caviglia è stata valutata misurando la massima escursione articolare in flessione plantare e dorsale. La mobilità articolare della caviglia è stata valutata mediante un inclinometro (Fabrication Enterprises Inc. NY, USA)<sup>(10)</sup>, con il paziente disteso sul lettino, con arti superiori distesi lungo il tronco, la caviglia valutata in posizione neutra, il corrispondente piede posizionato oltre la fine del lettino, mentre il ginocchio era in appoggio sopra un supporto di 5 centimetri.

L'intervallo di massima escursione articolare in flessione plantare e dorsale è stato determinato posizionando l'inclinometro lungo la diafisi del quinto osso metatarsale, con una estremità a livello del condilo distale, come precedentemente descritto<sup>(6)</sup>.

Tutte le misure sono state eseguite dallo stesso osservatore, registrando la media di tre letture consecutive.

## Determinazione della forza muscolare

La forza massima isometrica muscolare in flessione plantare (PF) e flessione dorsale (DF) è stata misurata in Newton con due dinamometri isometrici e indicatori digitali (Globus ergo system)<sup>(11)</sup>. I dinamometri isometrici sono stati fissati alla parete in corrispondenza di un apposito sostegno necessario al corretto posizionamento del paziente. Nella misurazione della PF il paziente era seduto con un piede sul pavimento posizionato anteriormente al bacino mentre l'arto inferiore controlaterale era flesso di circa 90° rispetto al tronco, il ginocchio era in appoggio sopra un supporto rigido alto 5cm ed il piede in posizione neutra, a livello del dinamometro.

Gli arti superiori erano distesi lungo il tronco con le mani in appoggio lateralmente al bacino su appositi supporti. Un ulteriore supporto rigido alto 12 cm era in contatto con la superficie posteriore del bacino al fine di fissare la posizione durante la spinta.

Per misurare la forza esercitata nella DF del piede è stato utilizzato un dinamometro a trazione, come precedentemente descritto<sup>(14)</sup>. Il paziente era posizionato come per la valutazione della PF ma con il piede sul pavimento posizionato posteriormente al bacino e la gamba controlaterale mantenuta in appoggio sul supporto. Tutte le misurazioni sono state eseguite dallo stesso operatore determinando tre misurazioni successive.

## Test dei 10 metri (10 MWT)

Nel test per la valutazione della velocità del cammino tutti i soggetti coinvolti sono stati invitati a camminare il più velocemente possibile per 10 metri, come precedentemente descritto<sup>(12)</sup>. È stata utilizzata una zona di decelerazione al fine di evitare rallentamenti da parte dei pazienti nell'ambito dei 10 metri cronometrati. La velocità è stata calcolata per i soli 10 metri di distanza compresi tra la "linea di partenza" e la "linea di arrivo". Il tempo impiegato è stato registrato con sistema cronometrico, ripetendo l'esercizio per tre volte.

## Descrizione dell'APA

Tutti i pazienti diabetici inclusi nello studio hanno seguito un protocollo di allenamento con 3 sedute settimanali per 12 settimane. Il protocollo è stato organizzato in modo da poter essere svolto anche a domicilio una volta appresa la corretta esecuzione delle attività proposte. Ad ogni paziente è stata data una scheda/diario dove erano illustrate le esercitazioni da compiere, le spiegazioni inerenti le modalità esecutive e gli spazi dove riportare il giorno di esecuzione con eventuali note. Nelle prime 2 settimane il protocollo è stato eseguito in presenza del terapista, 3 volte/settimana, successivamente, tale monitoraggio è stato effettuato almeno una volta la settimana per ogni paziente. Prima e dopo l'attività (90-120 minuti prima, immediatamente prima ed alla fine) è stata misurata la glicemia.

Il programma di allenamento consisteva in una prima fase di attivazione organica di intensità moderata

(cammino o cyclette) della durata di 10 minuti. La seconda fase, della durata di 25 minuti, consisteva in attività di stretching con particolare riferimento all'arto inferiore. Le prime due fasi sono state svolte per 12 settimane. Una terza fase di trattamento è stata introdotta solo dalla quinta settimana e consisteva in esercizi di stimolazione della sensibilità esteroceettiva e propioceettiva, con particolare riferimento ad esercitazioni rivolte all'equilibrio statico, dinamico ed alla coordinazione.

La quarta ed ultima parte del trattamento è stata introdotta a partire dalla settima settimana e prevedeva la realizzazione di semplici esercizi di tonificazione muscolare a carico naturale.

Dopo le prime 4 settimane ai soggetti è stato chiesto di compilare un modulo riportante la Scala di Borg<sup>(13)</sup>, la quale valuta lo sforzo percepito durante le esercitazioni.

## Analisi statistica

È stato utilizzato il Wilcoxon signed-rank test per valutare le differenze caso-controllo nelle misure di forza muscolare e di mobilità articolare. Il test repeated ANOVA è stato applicato per indagare significativi cambiamenti nei punteggi medi ottenuti dai gruppi di controllo e da quelli dei pazienti diabetici nei due momenti indagati, prima e dopo il trattamento AFA.

## Risultati

Le caratteristiche cliniche dei pazienti ed i controlli sono descritte nella tabella 1.

La mobilità articolare della caviglia nei soggetti diabetici, all'inizio dello studio, era significativamente ridotta rispetto ai controlli ( $p < 0,001$ ). Dopo il protocollo di attività fisica adattata la mobilità articolare della caviglia nei soggetti diabetici, espressa sia in PF che DF, è risultata significativamente aumentata, raggiungendo,

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti diabetici e dei controlli.

	Pazienti Diabetici	Controlli
Soggetti (No.)	26	17
Età (anni)	60±10	59±10
Sesso (M/F)	13/13	6/11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3±2.3	28.1±3.2
Tipo di diabete (1/ 2)	7/19	-
Durata del Diabete (anni)	19.2±9.2	-
Hba1c prima AFA	7.92±0.62	-
Hba1c dopo AFA*	7.44±0.58	-

Valori sono media±DS

\*  $p < 0,01$  confronto con "prima AFA".

**Tabella 2.** Mobilità articolare della caviglia in controlli e in pazienti diabetici in condizioni basali e dopo 12 settimane di AFA.

Movimenti valutati (gradi)	Controlli	Pazienti diabetici prima AFA	Pazienti diabetici dopo AFA
Flessione plantare destra	21.17±4.20	13.62±4.62	19.60±3.99
Flessione plantare sinistra	18.54±3.41	12.76±4.88	20.07±4.62
Flessione dorsale destra	46.76±8.20	36.72±11.89	46.35±8.72
Flessione dorsale sinistra	47.29±9.52	35.20±11.35	44.01±7.86

I valori sono media±DS.

in media, il valore dei controlli (Tabella 2;  $p < 0,001$ ). La forza muscolare espressa nei movimenti di PF e DF, è risultata essere significativamente ridotta nei pazienti diabetici, rispetto ai controlli in condizioni basali (Tabella 3;  $p < 0,001$ ), mentre risultava essere significativamente aumentata dopo il periodo di trattamento, raggiungendo, mediamente, valori simili a quelli misurati nei controlli (Tabella 3).

**Tabella 3.** Forza muscolare espressa in flessione/estensione della caviglia in controlli e pazienti diabetici in condizioni basali e dopo 12 settimane di AFA.

Movimenti valutati (Newton)	Soggetti di controllo	Pazienti diabetici prima AFA	Pazienti diabetici dopo AFA.
Flessione plantare destra	906.25±4.236.13	439.78±196	840.03±252.41
Flessione plantare sinistra	866.03±253.69	391.03±186.26	784.90±252.71
Flessione dorsal destra	237.50±78.48	166.48±78.48	223.96±84.17
Flessione dorsal sinistra	231.32±84.56	156.76±67.89	215.72±71.32

I valori sono media±DS.

Prima del periodo di allenamento, la velocità del cammino nei pazienti diabetici era significativamente ridotta rispetto ai controlli (1,65 m/s vs 1,95 m/s;  $p < 0,002$ ) con significativo miglioramento dopo il periodo di trattamento ( $p < 0,001$ ), e con una velocità di cammino simile a quella riportata dai controlli.

I risultati relativi allo sforzo percepito, valutato attraverso la Scala di Borg, hanno evidenziato come questa attività sia stata ritenuta mediamente moderata con valore medio pari a 11,81±2,94. Il valore dell'emoglobina A1c, valutato all'inizio dello studio, è sceso dopo il periodo di trattamento ( $p < 0,01$ ).

## Discussione

Una limitata mobilità articolare ed una ridotta forza muscolare sono molto comuni nei pazienti diabetici

anche in assenza di complicanze clinicamente rilevabili. È interessante notare che gli adulti affetti da diabete hanno una perdita accelerata della forza muscolare<sup>(14,15)</sup> suggerendo come la riduzione di questa è conseguenza piuttosto che solo coincidenza con il diabete. Inoltre, queste caratteristiche possono spiegare la maggiore difficoltà nei diabetici nello svolgere attività fisica, innescando un circolo vizioso che comporta una anticipata disabilità fisica.

Il fatto che la qualità del muscolo diminuisca più rapidamente nei pazienti adulti con diabete<sup>(5)</sup>, suggerisce come il diabete può causare compromissione funzionale soprattutto a carico dei muscoli degli arti inferiori.

I meccanismi biochimici che conducono ad una rapida perdita di forza muscolare scheletrica, in modo particolare negli anziani diabetici sono, peraltro, parzialmente noti. Alcune evidenze spiegano la ridotta forza muscolare e l'atrofia muscolare con la presenza di neuropatia<sup>(5,14)</sup>, così come con l'aumento di citochine infiammatorie, come TNF-alfa e l'IL-6, le quali hanno effetti dannosi sulla massa, e la forza muscolare oltre che sulla performance fisica negli anziani<sup>(16-18)</sup>.

In presenza di una ridotta mobilità articolare, il piede non è in grado di attivare correttamente i meccanismi di assorbimento del carico durante la deambulazione, perdendo la capacità di mantenimento della normale pressione plantare. Questo effetto può facilitare il verificarsi di un trauma sulla superficie plantare, aumentando il rischio ulcerativo del piede<sup>(6)</sup>. In questo contesto l'esercizio è sempre stato considerato una componente importante della prevenzione e della terapia<sup>(19)</sup>. C'è una forte evidenza, pertanto, che indica l'efficacia di una regolare attività fisica nella prevenzione primaria e secondaria di diverse malattie croniche come il diabete, soprattutto in persone precedentemente sedentarie<sup>(20)</sup>.

A sostegno di questa evidenza, i dati degli studi ecografici sui muscoli effettuati prima e dopo il protocollo di AFA sembrano mostrare significative differenze qualitative nei diabetici rispetto ai controlli. Le immagini ecografiche suggeriscono, infatti, che il rapporto tra tessuto connettivo e tessuto muscolare striato può essere modificato dall'AFA inducendo l'ipertrofia delle strutture muscolari striate<sup>(21)</sup>.

Questo potrebbe significare che l'AFA è in grado di modificare la struttura del muscolo, inducendo un significativo miglioramento dell'unità muscolo-scheletrica.

Pertanto l'AFA, oltre a svolgere un ruolo importante nel limitare i fattori negativi coinvolti nella patogenesi del piede diabetico, sembra essere essenziale per mantenere la funzione fisica di base e per prevenire la disabilità.

In linea con queste osservazioni, i nostri risultati dimostrano che un periodo di 12 settimane di protocollo supervisionato di AFA, adattato all'età ed alle condizioni del soggetto e che comporta un sforzo percepito moderato, è in grado di aumentare la mobilità articolare e

la forza muscolare espresse nei movimenti di flessione e di estensione della caviglia oltre ad aumentare la velocità del cammino.

Conseguentemente, è evidente come la diminuzione della componente muscolo-connettivale, nei pazienti diabetici può essere reversibile. Il miglioramento delle prestazioni dopo l'AFA è infatti in grado di migliorare la capacità funzionale dei muscoli degli arti inferiori consentendo di mantenere l'indipendenza funzionale, con, oltre tutto, effetti positivi sul controllo metabolico del diabete.

Il nostro studio dimostra, inoltre, l'efficacia e la fattibilità di un programma di esercizio nei pazienti con diabete, suggerendo che tale programma dovrebbe essere offerto come terapia insieme con la consulenza nutrizionale e la terapia farmacologica.

In conclusione, in accordo con recenti pubblicazioni<sup>(22,23)</sup>, i nostri risultati dimostrano il potenziale contributo significativo di un programma di esercizio fisico monitorato.

Inoltre, è essenziale che i pazienti, dopo adeguato programma di formazione, siano in grado di svolgere attività fisica da soli, anche a casa<sup>(24)</sup> poiché un ruolo chiave nella prevenzione del piede diabetico è la pratica continuativa dell'attività fisica adattata. In questo contesto, infatti, recentemente è stato riportato come gli interventi mirati possono migliorare l'equilibrio e la deambulazione in soggetti con diabete<sup>(25,26)</sup>.

Infine, i nostri dati suggeriscono la necessità di ulteriori studi condotti su un campione più ampio per confermare il potenziale ruolo dell'AFA nella prevenzione delle complicanze a carico del piede.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. Vol. 366:1719-24, 2005.
- Boulton AJ. Clinical presentation and management of diabetic neuropathy and foot ulceration. *Diabetic Medicine*. 8 Spec No:S52-7, 1991
- Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJ. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. Vol.14(1):8-11, 1991.
- Giacomozzi C, D'Ambrogi E, Cesinaro S, Macellari V, Uccioli L. Muscle performance and ankle joint mobility in long-term patients with diabetes. *BMC Musculoskeletal Disorders*. Vol. 4:9:99, 2008.
- Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. vol. 53:1543-8, 2004.
- Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care*. 27: 942-6, 2004.
- van Schie CH, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A. Muscle weakness and foot deformities in diabetes: relationship to neuropathy and foot ulceration in Caucasian diabetic men. *Diabetes Care*. 27:1668-73, 2004.
- Andreassen CS, Jakobsen J, Ringgaard S, Ejksjaer N, Andersen H. Accelerated atrophy of lower leg and foot muscles -- a follow-up study of long-term diabetic polyneuropathy using magnetic resonance imaging (MRI). *Diabetologia*. 52:1182-91, 2009.
- Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Cho YW, Newman AB. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care*. 30:1507-12, 2007.
- Draper DO, Anderson C, Schulthies SS, Ricard MD. Immediate and residual changes in dorsiflexion range of motion using an ultrasound heat and stretch routine. *Journal of Athletic Training*. 33: 141-144, 1998.
- Kollock RO Jr, Onate JA, Van Lunen B. The reliability of portable fixed dynamometry during hip and knee strength assessments. *Journal of Athletic Training*. 45:349-56, 2010.
- Jackson AB, Charles TC, Ditunno JF, et al. From the 2006 NIDRR SCI Measures Meeting - Outcome Measures for Gait and Ambulation in the Spinal Cord Injury Population. *The journal of spinal cord medicine*. 31:487-499, 2008.
- Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scandinavia Journal of work environment & health*. 16 Suppl 1:55-8, 1990.
- Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J. Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications. *Diabetes*. 45:440-5, 1996.
- Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Cho YW, Newman AB. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care*. 30:1507-12, 2007.
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 57:M326-32, 2002.
- Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, Guralnik JM, Ferrucci L. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 59:242-8, 2004.
- Del Rosso A, Cerinic MM, De Giorgio F, Minari C, Rotella CM, Seghier G. *Current Diabetes Reviews*. 2:455-66, 2006.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 33:e147-67, 2010.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*. 174:801-9, 2006.
- Anichini R, Francia P, De Bellis A, Lazzeri R. Physical activity and diabetic foot prevention. *Diabetes*. 54; suppl. 1: A50, 2005.
- Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salerno G, Falluca S, Nicolucci A, Pugliese G. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 35:39-41, 2012.
- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Falluca S, Alessi E, Falluca F, Pugliese

G. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Archives of Internal Medicine. 170:1794-803, 2010.

24. Collins TC, Lunos S, Carlson T, Henderson K, Lightbourne M, Nelson B, Hodges JS. Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 34:2174-9, 2011.
25. Morrison S, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Relation between risk of falling and postural sway complexity in diabetes. Gait & Posture. 35:662-8, 2012.
26. Allet L, Armand S, de Bie RA, Golay A, Monnin D, Aminian K, Staal JB, de Bruin ED. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. Diabetologia. 53:458-66, 2010.

## Valutazione di un intervento educativo-nutrizionale in donne con recente diabete gestazionale: dati preliminari



A. Colatrella, S. Abbruzzese, S. Carletti, M. Altomare, M.L. Bruschi, S. Leotta

colanto@inwind.it

UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie metaboliche, Ospedale Sandro Pertini - ASL RMB, Roma (Italia)

**Parole chiave:** Post-partum, Diabete gestazionale, Educazione, Diabete mellito tipo 2

**Key words:** Post-partum, Gestational diabetes, Education, Type 2 diabetes mellitus

### Riassunto

**Premessa.** Il diabete gestazionale (GDM) è anche una possibile causa di diabete di tipo 2. Dal dicembre 2012 è stato avviato un programma di prevenzione primaria di tipo nutrizionale nel post-partum.

**Scopi del lavoro.** Obiettivo principale: valutare l'effetto di un programma educativo nutrizionale sulla tolleranza glucidica e sulla sindrome metabolica in donne con recente diabete gestazionale. Obiettivi secondari: valutare l'effetto su allattamento, attività fisica, stato psico-sociale, variazione ponderale post-partum e indice di insulino-resistenza, espresso dal rapporto HOMA.

**Pazienti e metodi.** 25 donne con recente GDM suddivise in gruppo di intervento (FU), inserito nel programma nutrizionale, e gruppo di controllo (NoFU). Il programma nutrizionale è costituito da 6 incontri individuali educativi strutturati. Il follow-up per entrambi i gruppi è previsto a 2 e 12 mesi successivi al parto. Ad ogni controllo è prevista la valutazione dei principali dati clinici e antropometrici, assetto lipidico, tol-

leranza glicidica, sindrome metabolica, rapporto HOMA, attività fisica, stato psico-sociale. A 6 mesi, solo per il gruppo FU, vengono valutati dati clinici e antropometrici, attività fisica, stato psico-sociale.

**Risultati.** A maggio 2013 sono state arruolate 12 donne nel gruppo FU e 13 nel gruppo NoFU. Al baseline i gruppi hanno caratteristiche cliniche e antropometriche simili. Un'elevata percentuale di donne allatta al seno. Nel gruppo FU due soggetti mostrano già un pre-diabete (1 IFG, 1 IGT), 1 IGT nel gruppo NoFU; nessuno ha la sindrome metabolica. Sia il profilo lipidico che l'HOMA risultano simili tra i due gruppi. I punteggi riportati nei test psicologici sono nella norma e non diversi tra di loro.

**Conclusioni.** Lo studio vuole verificare l'efficacia di un intervento nutrizionale strutturato in un gruppo di donne sane ma ad alto rischio di diabete.

### Summary

**Background.** Gestational diabetes (GDM) is also a possible cause of type 2 diabetes mellitus. Therefore, from December 2012 a primary prevention program of nutrition was started in the post-partum.

**Aims.** Principal aim: to evaluate the effect of an educational nutritional program on glucose tolerance and metabolic syndrome in women with recent gestational diabetes. Secondary aims: to evaluate the effect on other clinical and metabolic parameters (breastfeeding, physical activity, psycho-social state, post-partum weight variation); an index of insulin resistance (HOMA).

**Patients and methods.** Women with recent GDM are divided into two groups: study group as FU, inserted in the nutritional program; control group as NoFU. The nutritional program consists of 6 individual meetings. Both groups are submitted (at 2 and 12 months after birth) to evaluation of main clinical and anthropometric data, physical activity, lipid profile, glucose tolerance, metabolic syndrome, HOMA, psycho-social state. At six months postpartum, only for the group FU: clinical and anthropometric data, physical activity, psycho-social state.

**Results.** Up to May 2013 were enrolled 12 women in FU and 13 in the NoFU group. At baseline, the groups have similar anthropometric and clinical characteristics. A high rate of women are breast feeding. In FU group two subjects already show pre-diabetes (1 IFG, 1 IGT), 1 IGT in NoFU; no woman has the metabolic syndrome. Both the lipid profile that HOMA are similar between the two groups. The scores reported in psychological tests are normal and not different between them.

**Conclusions.** The study aims to verify the efficacy of a structured nutritional intervention in a group of healthy women but at high risk for diabetes.

### Introduzione

È noto che il diabete mellito gestazionale (GDM) espone a una serie di complicanze a breve termine che possono incidere sull'esito della gravidanza<sup>(1)</sup>. Tuttavia, è anche riconosciuto come una possibile causa di pa-

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

G. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Archives of Internal Medicine. 170:1794-803, 2010.

24. Collins TC, Lunos S, Carlson T, Henderson K, Lightbourne M, Nelson B, Hodges JS. Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 34:2174-9, 2011.
25. Morrison S, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Relation between risk of falling and postural sway complexity in diabetes. Gait & Posture. 35:662-8, 2012.
26. Allet L, Armand S, de Bie RA, Golay A, Monnin D, Aminian K, Staal JB, de Bruin ED. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. Diabetologia. 53:458-66, 2010.

## Valutazione di un intervento educativo-nutrizionale in donne con recente diabete gestazionale: dati preliminari



A. Colatrella, S. Abbruzzese, S. Carletti, M. Altomare, M.L. Bruschi, S. Leotta

colanto@inwind.it

UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie metaboliche, Ospedale Sandro Pertini - ASL RMB, Roma (Italia)

**Parole chiave:** Post-partum, Diabete gestazionale, Educazione, Diabete mellito tipo 2

**Key words:** Post-partum, Gestational diabetes, Education, Type 2 diabetes mellitus

### Riassunto

**Premessa.** Il diabete gestazionale (GDM) è anche una possibile causa di diabete di tipo 2. Dal dicembre 2012 è stato avviato un programma di prevenzione primaria di tipo nutrizionale nel post-partum.

**Scopi del lavoro.** Obiettivo principale: valutare l'effetto di un programma educativo nutrizionale sulla tolleranza glucidica e sulla sindrome metabolica in donne con recente diabete gestazionale. Obiettivi secondari: valutare l'effetto su allattamento, attività fisica, stato psico-sociale, variazione ponderale post-partum e indice di insulino-resistenza, espresso dal rapporto HOMA.

**Pazienti e metodi.** 25 donne con recente GDM suddivise in gruppo di intervento (FU), inserito nel programma nutrizionale, e gruppo di controllo (NoFU). Il programma nutrizionale è costituito da 6 incontri individuali educativi strutturati. Il follow-up per entrambi i gruppi è previsto a 2 e 12 mesi successivi al parto. Ad ogni controllo è prevista la valutazione dei principali dati clinici e antropometrici, assetto lipidico, tol-

leranza glicidica, sindrome metabolica, rapporto HOMA, attività fisica, stato psico-sociale. A 6 mesi, solo per il gruppo FU, vengono valutati dati clinici e antropometrici, attività fisica, stato psico-sociale.

**Risultati.** A maggio 2013 sono state arruolate 12 donne nel gruppo FU e 13 nel gruppo NoFU. Al baseline i gruppi hanno caratteristiche cliniche e antropometriche simili. Un'elevata percentuale di donne allatta al seno. Nel gruppo FU due soggetti mostrano già un pre-diabete (1 IFG, 1 IGT), 1 IGT nel gruppo NoFU; nessuno ha la sindrome metabolica. Sia il profilo lipidico che l'HOMA risultano simili tra i due gruppi. I punteggi riportati nei test psicologici sono nella norma e non diversi tra di loro.

**Conclusioni.** Lo studio vuole verificare l'efficacia di un intervento nutrizionale strutturato in un gruppo di donne sane ma ad alto rischio di diabete.

### Summary

**Background.** Gestational diabetes (GDM) is also a possible cause of type 2 diabetes mellitus. Therefore, from December 2012 a primary prevention program of nutrition was started in the post-partum.

**Aims.** Principal aim: to evaluate the effect of an educational nutritional program on glucose tolerance and metabolic syndrome in women with recent gestational diabetes. Secondary aims: to evaluate the effect on other clinical and metabolic parameters (breastfeeding, physical activity, psycho-social state, post-partum weight variation); an index of insulin resistance (HOMA).

**Patients and methods.** Women with recent GDM are divided into two groups: study group as FU, inserted in the nutritional program; control group as NoFU. The nutritional program consists of 6 individual meetings. Both groups are submitted (at 2 and 12 months after birth) to evaluation of main clinical and anthropometric data, physical activity, lipid profile, glucose tolerance, metabolic syndrome, HOMA, psycho-social state. At six months postpartum, only for the group FU: clinical and anthropometric data, physical activity, psycho-social state.

**Results.** Up to May 2013 were enrolled 12 women in FU and 13 in the NoFU group. At baseline, the groups have similar anthropometric and clinical characteristics. A high rate of women are breast feeding. In FU group two subjects already show pre-diabetes (1 IFG, 1 IGT), 1 IGT in NoFU; no woman has the metabolic syndrome. Both the lipid profile that HOMA are similar between the two groups. The scores reported in psychological tests are normal and not different between them.

**Conclusions** The study aims to verify the efficacy of a structured nutritional intervention in a group of healthy women but at high risk for diabetes.

### Introduzione

È noto che il diabete mellito gestazionale (GDM) espone a una serie di complicanze a breve termine che possono incidere sull'esito della gravidanza<sup>(1)</sup>. Tuttavia, è anche riconosciuto come una possibile causa di pa-

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

tologie ad insorgenza tardiva. Le donne con storia di GDM sono infatti predisposte allo sviluppo di diabete mellito (soprattutto di tipo 2, con un'incidenza cumulativa fino al 70%), di sindrome metabolica (20% delle donne a 10 aa dal parto) e, di conseguenza, di aterosclerosi accelerata che aumenta considerevolmente il loro rischio cardiovascolare<sup>(2-6)</sup>.

Alcune Società Scientifiche internazionali hanno fornito raccomandazioni per la rivalutazione post-partum delle donne con storia di GDM<sup>(7-8)</sup>. Inoltre, sia l'American Diabetes Association (ADA) che l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) raccomandano che le donne ad elevato rischio di diabete vengano istruite circa i benefici della dieta, dell'attività fisica e del raggiungimento/mantenimento del normopeso per la prevenzione del diabete. Un sottogruppo della popolazione arruolata nel DPP – donne che riportavano una storia di GDM - anche se avevano una minore perdita di peso, raggiungevano una riduzione del 55% di diabete con la modifica intensiva dello stile di vita<sup>(9)</sup>. Sono anche disponibili evidenze che l'allattamento al seno riduca i livelli di glicemia e l'incidenza di diabete tipo 2 nelle donne con GDM<sup>(10)</sup> e nella popolazione generale<sup>(11)</sup>. Ma nonostante l'elevata progressione al diabete e la disponibilità di metodiche di screening e di prevenzione, la maggior parte delle donne generalmente non si sottopone ai controlli post-partum<sup>(12)</sup>.

Partendo da queste premesse, presso l'UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale Sandro Pertini-ASL RM B di Roma, è stato sviluppato un progetto educativo di tipo nutrizionale nel post-partum che continua quanto già iniziato nel corso della gravidanza ed è incentrato sulla prevenzione delle complicanze materne a lungo termine (diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica).

Vengono qui presentati il disegno dello studio e i dati preliminari di follow-up a circa sei mesi.

**Obiettivi.** L'obiettivo principale dello studio è quello di valutare l'effetto di un programma educativo di tipo nutrizionale, condotto nell'immediato post-partum (primi sei mesi), sulla tolleranza glucidica e sulla sindrome metabolica in donne con pregresso diabete gestazionale.

Obiettivi secondari sono di valutare l'effetto del programma educativo nutrizionale su: 1) durata dell'allattamento al seno, percezione dello stato di salute, stato psico-sociale, variazione ponderale post-partum; 2) un indice di insulino-resistenza (HOMA).

## Materiali e metodi

Lo studio è di tipo prospettico ed è condotto in un unico centro. La popolazione studiata è costituita da donne con recente diabete gestazionale (GDM), documentato da un OGTT-75g a 2h eseguito in gravidanza (tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione) secondo gli attuali criteri

diagnostici<sup>(13)</sup>. Tutte le partecipanti sono state seguite in gravidanza nello stesso ambulatorio dedicato.

**Gruppo di studio (FU):** donne con pregresso GDM che vengono inserite al follow-up in un programma d'intervento dettagliato più avanti.

**Gruppo di controllo (NoFU):** donne con pregresso GDM, non inserite nel programma d'intervento e che vengono valutate a due e a 12 mesi dal parto.

Criteri d'inclusione: età superiore a 18 anni; precedente GDM documentato in accordo con le attuali raccomandazioni italiane<sup>(13)</sup>. Criteri d'esclusione: gravidanza in atto; malattie che possano precludere un follow-up di almeno 1 anno (es. tumori, HIV).

Tutte le pazienti hanno dato il proprio consenso informato scritto per la partecipazione allo studio.

Dall'avvio del programma di arruolamento, iniziato a dicembre 2012, fino a maggio 2013 sono state inserite nello studio 25 donne, assegnate in modo randomizzato al gruppo FU di intervento (n.12) o a quello di controllo (NoFU) (n. 13).

**Intervento educativo.** Il programma d'intervento post-partum è articolato in due parti:

Percorso educativo (svolto dalla dietista): 6 incontri in totale a partire dalla 6-8a settimana dopo il parto, schedati ogni 4 settimane fino a sei mesi, seguiti da un ultimo incontro a 12 mesi. Strumenti: utilizzo della piramide alimentare e del diario alimentare con valutazione del raggiungimento degli obiettivi nutrizionali giornalieri (diversificati in base all'allattamento)<sup>(14)</sup>. Obiettivi: raggiungimento e/o mantenimento del normopeso, educazione a una alimentazione sana ed equilibrata, promozione dell'allattamento al seno.

Valutazione metabolica (svolta dal diabetologo): previste tre visite a 6-8 settimane (FU1), a sei mesi (FU2) e a 12 mesi (FU3) dopo il parto. Ai tempi FU1 e FU3 vengono valutati: durata dell'allattamento al seno, PA o terapia antipertensiva, uso di contraccettivi ormonali, eventuali altri farmaci assunti, peso, BMI e circonferenza vita, assetto lipidico, tolleranza glucidica, presenza di sindrome metabolica, indice di insulino-resistenza HOMA, attività fisica, stato psico-sociale e percezione del proprio stato di salute. Al tempo FU2: durata dell'allattamento al seno, PA o terapia farmacologica antipertensiva, uso di contraccettivi ormonali, eventuali altri farmaci assunti, peso, BMI circonferenza vita, attività fisica, qualità di vita, percezione del proprio stato di salute, stato psico-sociale.

Per le donne inserite nel gruppo di controllo NoFU è prevista la sola valutazione metabolica, già descritta per il gruppo di intervento, al basale (FU1) e a 12 mesi (FU3).

**Indicatori.** La diagnosi di diabete e delle altre alterazioni glicemiche (IFG e IGT) sono state poste secondo i criteri dell'ADA<sup>(7)</sup>, la diagnosi di sindrome metabolica secondo i criteri NCEP ATP III (2004)<sup>(15)</sup>. L'obesità è stata definita per valori di BMI (kg/m<sup>2</sup>) superiori a 30 kg/m<sup>2</sup> e/o di circonferenza vita (cm) superiori a 88 cm<sup>(15)</sup>.

L'insulino-resistenza è calcolata e valutata usando l'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment), come proposto da Matthews e coll.<sup>(16)</sup>.

Tutti i campioni ematici sono stati determinati con metodiche standard e secondo standard di qualità certificati da un unico laboratorio analitico.

L'attività fisica è stata monitorata mediante l'utilizzato di un contapassi, fornito dal Servizio di Diabetologia, dopo un corso di istruzione sul corretto utilizzo<sup>(17)</sup>.

La valutazione dello stato psicologico è stata effettuata mediante la seguente batteria di test autosomministrabili: *Self-rating Anxiety Scale* (SAS), *Self-rating Depression Scale* (SDS), *Multidimensional Health Locus of Control Scale* (MHLC)<sup>(18)</sup> e la percezione dello stato di salute con la versione italiana del questionario WHO a 36 items (SF-36) (IQOLA SF-36 Italian version 1.6). SAS e SD sono strumenti di misurazione della gravità dei rispettivi stati ansioso e depressivo. La scala MHLC è costituita da tre sottoscale e valuta l'atteggiamento della persona nel controllare gli eventi: se il paziente ha un atteggiamento fiducioso nelle proprie possibilità nel controllare il proprio stato di salute (locus of control interno, IHLC) o un atteggiamento orientato ad affidare agli altri il controllo della propria salute (locus of control esterno, PHLC) o ancora un atteggiamento fatalista o sfiduciato (locus of control casuale, CHLH). L'IQOLA SF-36 è un questionario sullo stato di salute caratterizzato da 36 domande che indagano 8 domini differenti (attività fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, dolore fisico, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, salute mentale, cambiamento nello stato di salute)<sup>(19)</sup>.

**Numerosità del campione.** Lo studio è iniziato a dicembre 2012 e fino a maggio 2013 sono state arruolate 25 donne di cui vengono forniti i dati in questo report preliminare. Lo sviluppo dell'intero progetto prevede l'arruolamento di circa 140 soggetti (70 per gruppo) in quattro anni. La stima del campione completo è basata su un'affluenza storica consolidata di circa 80 pazienti/anno con diabete gestazionale e che in oltre il 50% dei casi continua ad essere seguito anche nel post-partum, per cui riteniamo di poter arruolare almeno 20 donne/anno nel gruppo FU e 20 donne/anno nel gruppo NoFU.

**Statistica.** I dati sono espressi come media e deviazione standard (DS) oppure come mediana e range dei quartili (25-75°) (ad es. per i trigliceridi e l'HOMA). Il test t di Student e il test di Mann-Whitney sono stati usati per confrontare le variabili continue (rispettivamente, con distribuzione gaussiana e non); il chi quadro per le frequenze. Una *p*di0.05 è considerata statisticamente significativa.

## Risultati

I dati presentati sono preliminari e si riferiscono ai primi 6 mesi dello studio (fino a maggio 2013). Sono

**Tabella 1.** Principali caratteristiche durante la gravidanza e al primo follow-up dei due gruppi di donne con recente diabete gestazionale.

	Gruppo FU	Gruppo NoFU
Numero soggetti	12	13
Età (aa)	36.4 ± 3.4	35.8 ± 3.4
Nazionalità italiana n°	12 (100%)	13 (100%)
Scolarità (laurea/super/infer)	7/3/2	5/8/0
<i>in gravidanza:</i>		
BMI pregravidico (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 5.2	25.6 ± 6.2
Incremento ponderale (kg)	10.3 ± 6.3	7.6 ± 5.4
Terapia GDM (dieta) n°	7 (58.3%)	6 (46.1%)
Tipo di parto (taglio cesareo) n°	5 (41.7%)	6 (46.1%)
Settimana di parto	38.6 ± 1.8	39.0 ± 0.9
Peso neonato (g)	3277.5 ± 418.2	3242.3 ± 312.7
<i>FU1:</i>		
Allattamento al seno n°	11 (91.7%)	10 (76.9%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 5.2	26.8 ± 5.6
Tolleranza glucidica	1 IFG, 1 IGT	1 IGT
Sindrome metabolica	0	0
Colesterolo totale (mg/dl)	218.3 ± 38.7	238.8 ± 60.3
HDL (mg/dl)	74.8 ± 15.4	69.5 ± 15.8
Trigliceridi (mg/dl)	71.0 [55.0-87.0]	67.0 [50.5-82.0]
TSH (μUI/mL)	1.64 ± 0.94	2.00 ± 0.29

Gruppo FU: donne inserite nel programma educativo; gruppo NoFU: donne non inserite nel programma educativo (controllo); BMI: indice di massa corporea; GDM: diabete gestazionale; FU1: follow-up a 6-8 settimane dal parto; IFG: alterata glicemia a digiuno; IGT: ridotta tolleranza ai carboidrati; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

state arruolate 12 donne nel gruppo FU e 13 nel gruppo NoFU, le cui caratteristiche principali in gravidanza e a due mesi dal parto sono elencate in tabella 1. È stato effettuato il calcolo sebbene la casistica ancora poco numerosa. Al momento, la distribuzione dei soggetti nei due gruppi appare abbastanza omogenea.

Alla visita FU1 quasi tutte le donne allattano al seno, nessuna fa uso di contraccettivi ormonali. Come evidente dal BMI, il peso è pressoché ritornato a quello pre-gravidico. Nel gruppo FU due donne hanno già una glicemia alterata (1 IFG, 1 IGT), una IGT nel gruppo NoFU; nessuna donna presenta sindrome metabolica o ipertensione arteriosa (1 donna nel gruppo FU ha sviluppato l'ipertensione gestazionale). L'indice di insulino-resistenza HOMA è risultato di 0.6 [0.4-1.6] nel gruppo FU vs 1.1 [0.6-1.4] nel gruppo NoFU.

L'attività fisica è mediamente leggera in entrambi i gruppi. I risultati dei test psicologici sono riportati in tabella 2.

**Tabella 2.** Punteggi riportati nei test psicologici dai due gruppi di donne con recente diabete gestazionale.

	Gruppo FU	Gruppo NoFU	valori normativi
SAS	39.7 ± 9.7	33.0 ± 2.7	<50
SDS	43.2 ± 12.0	38.5 ± 7.3	<50
IHLC	22.4 ± 3.6	20.6 ± 4.7	26 ± 5
PHLC	17.6 ± 2.3	16.0 ± 7.4	20 ± 6
CHLC	12.1 ± 3.5	11.5 ± 4.0	15 ± 6
IQOLA SF-36	107.4 ± 5.2	105.3 ± 2.9	>100

Gruppo FU: donne inserite nel programma educativo; gruppo NoFU: donne non inserite nel programma educativo (controllo); SAS: scala di autovalutazione dell'ansia; SDS: scala di autovalutazione della depressione; IHLC: Internal Health Locus of Control o locus of control interno; PHLC: Peripheral Health Locus of Control o locus of control esterno; CHLC: Chance Health Locus of Control o locus of control casuale; IQOLA SF-36: questionario WHO sullo stato di salute a 36 items.

## Discussione

L'obiettivo principale di quest'analisi preliminare è quello di presentare il disegno dello studio e i dati dei primi mesi di arruolamento. Seppur ancora molto preliminari, i dati disponibili al primo follow-up a due mesi dal parto consentono tuttavia di 'caratterizzare' le donne che accettano di seguire un programma di prevenzione primaria del diabete e/o della sindrome metabolica. I due gruppi sembrano omogenei sia in termini di outcome della gravidanza che di caratteristiche cliniche principali al primo follow-up post-partum (quindi prima dell'intervento educativo). Confrontando questa casistica con la nostra abitualmente seguita in gravidanza (dati personali), possiamo tuttavia sottolineare ulteriori aspetti: la quota di donne seguite di nazionalità non italiana (circa il 15% in gravidanza) inesorabilmente si perde dopo il parto; probabilmente l'opportunità di aggiungere la terapia insulinica in gravidanza (<20% nel nostro ambulatorio di oltre 800 donne) 'condiziona' il ritorno in ambulatorio dopo il parto (in questa casistica post-partum circa la metà ha fatto insulina).

È interessante osservare che a due mesi dal parto sono già presenti dei casi di pre-diabete, ma non di diabete; analogamente, non ci sono donne con sindrome metabolica o ipertensione arteriosa. L'assetto lipidico è ancora influenzato dalla recente gravidanza e dall'elevata percentuale di allattamento al seno. L'indice di insulino-resistenza non sembra differire significativamente.

I risultati dei test non rivelano mediamente disturbi psicologici (ansia o depressione) così come risulta equilibrato l'atteggiamento nei confronti della patologia ed è mediamente buona la percezione del proprio stato di salute.

Dati sicuramente più interessanti verranno dall'ampliamento della casistica e dal confronto delle valutazioni successive.

**Conclusioni.** Lo studio vuole verificare l'efficacia di un intervento nutrizionale strutturato in un gruppo di donne sane ma ad alto rischio di diabete.

*Questo lavoro descrive i risultati preliminari del progetto vincitore della Borsa di Studio AMD 2012, sostenuta da un grant non condizionante dalla Fondazione Sanofi-Aventis e conferita alla dott.ssa Colatrella durante il VI Congresso CSR-AMD tenutosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.*

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynec Obstet* 75: 221-228; 2001.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1862-1868; 2002.
- Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet* 104 (suppl. 1): S25-S26; 2009.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773-1779; 2009.
- Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fert Steril* 93: 1248-1254; 2010.
- Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 30 (suppl. 2): S246-S250; 2007.
- American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care* 36 (suppl. 1): S11-S66; 2013.
- Serlin C, Lash RW. Diagnosis and management of Gestational Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician* 80: 57-62; 2009.
- Ratner RE. Prevention of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 (suppl. 2): S242-S245; 2007.
- Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 82: 451-455; 1993.
- Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes. *J Am Coll Nutr* 24: 320-326; 2005.
- Bentley-Lewis R, Lvkoff S, Stuebe A, Seely EW. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nature Clin Practice Endoc Metabol* 4: 552-558; 2008.
- SNLG-ISS-SID-AMD- CeVEAS. Raccomandazioni per screening e diagnosi del diabete gestazionale. Linee Guida 20 Gravidanza Fisiologica Aggiornamento 2011 [http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG\\_Gravidanza.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf) pagg 169-173 ultimo accesso: 3/9/2013.
- INRAN Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana. Capitolo 9: consigli speciali per persone speciali. [http://www.inran.it/files/download/linee\\_guida/linee-guida\\_09.pdf](http://www.inran.it/files/download/linee_guida/linee-guida_09.pdf) ultimo accesso: 9/9/2013.

15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433-438; 2004.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419; 1985.
17. Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Masse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 40: 181-188; 2008.
18. Gentili P, Burla F. La valutazione mediante test psicologici. In: Di Bernardino P, Gentili P, Bufacchi T, Agrusta M. Manuale di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia. AMD- Associazione Medici Diabetologi 2005. Pacini Editore pagg. 17-22, Ospedaletto (PI)2008.
19. Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Milano. Qualità della vita e stato di salute. Questionari di valutazione. <http://crc.marionegri.it/qdv/index.php?page=sf36> ultimo accesso 10/9/2013.

## Ambulatorio 'diabete e gravidanza': un esempio di multidisciplinarietà



A. Colatrella<sup>1</sup>, S. Abbruzzese<sup>1</sup>, S. Carletti<sup>1</sup>, N. Visalli<sup>1</sup>, G. Grossi<sup>2</sup>, M. Giovannini<sup>2</sup>, A. Passarello<sup>2</sup>, C. Suraci<sup>1</sup>, M. Altomare<sup>1</sup>, M.L. Bruschì<sup>1</sup>, S. Leotta<sup>1</sup>

colanto@inwind.it

<sup>1</sup> UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie metaboliche, <sup>2</sup> UOC Ginecologia e Ostetricia; Ospedale Sandro Pertini - ASL RMB, Roma (Italia)

**Parole chiave:** Diabete gestazionale, Team multidisciplinare, Esito della gravidanza

**Key words:** Gestational diabetes, Multidisciplinary team, Pregnancy outcome

### Riassunto

**Premessa.** Per favorire la gestione clinica e migliorare l'esito della gravidanza complicata da diabete, dal 2004 presso l'Ospedale Pertini di Roma, è stato strutturato un ambulatorio congiunto costituito da un team di specialisti dedicati, che include: diabetologo, dietista, infermiere, ginecologo, ostetrica e psicologo.

**Scopo.** Valutare l'esito della gravidanza di tutte le donne con diabete gestazionale (GDM) seguite in un ambulatorio multidisciplinare congiunto.

**Pazienti e Metodi.** Il GDM è stato diagnosticato in base ai criteri nazionali vigenti. Tutte le pazienti sono state visitate da un team multidisciplinare contemporaneamente e a intervalli regolari (1-2 settimane). Per l'outcome materno sono stati registrati: epoca e modalità del parto, terapia GDM (dieta o insulina) e incremento ponderale. Per l'outcome neonatale: macro-

somia, malformazioni, ipoglicemia, ittero e altre morbilità (es. ipocalcemia, policitemia, disturbi respiratori, trauma ostetrico).

**Risultati.** Tra il 2004 e il 2012 sono state seguite 755 donne con GDM, con le seguenti caratteristiche cliniche: età  $34.8 \pm 4.7$  aa, 85% di nazionalità italiana, 40.5% residenti nella ASL RMB (55.1% altre ASL di Roma, 4.4% ASL altre province del Lazio); distribuzione secondo il BMI: 22.4% obesa, 28.1% sovrappeso, 46.4% normopeso, 3.1% sottopeso. Esito materno: tagli cesarei 61%, parti pre-termine (<37a settimana) 6.6%, terapia insulinica 18.8%, incremento ponderale in gravidanza  $9.9 \pm 5.7$  kg. Esito neonatale: macrosomia 2.8%, malformazioni 2.0%, ipoglicemia 3.0%, ittero 6.0% e altre complicazioni 3.7%.

**Conclusioni.** Le donne con GDM, quando seguite da un team multidisciplinare, hanno un esito della gravidanza favorevole, eccetto che per una maggiore percentuale di tagli cesarei.

### Summary

**Background.** To promote clinical management and improve outcome of pregnancy complicated by diabetes, since 2004 at the Pertini Hospital of Rome was created a joint outpatient clinic staffed by a team of specialists including gynecologist, diabetologist, dietitian, midwife, nurse and psychologist to take care the women during all pregnancy.

**Aim.** To evaluate pregnancy outcomes of all women with gestational diabetes mellitus (GDM) followed in our multidisciplinary outpatient clinic.

**Methods.** GDM was diagnosed using standardized criteria. All the patients are visited by multidisciplinary team in real time and at regular intervals (1-2 weeks). For maternal outcome we recorded: time and mode of delivery, insulin need and weight increase. For neonatal outcome: macrosomia, congenital malformations, hypoglycemia, jaundice and other neonatal morbidity (as hypocalcemia, polycytemia, respiratory disturbs, obstetric trauma).

**Results.** Between 2004 and 2012, we followed 755 women with GDM. Main clinical parameters: age  $34.8 \pm 4.7$  yrs, Italian 85%, 40.5% residing in ASL (55.1% other ASL of Rome, 4.4% other provinces of Latium); BMI distribution: 22.4% obese, 28.1% overweight, 46.4% normoweight, 3.1% underweight. Maternal outcome: cesarean sections 61%, pre-term deliveries (<37<sup>th</sup>gw) 6.6%, insulin treatment 18.8%, weight increase during pregnancy  $9.9 \pm 5.7$  kg. Perinatal outcome: macrosomia 2.8%, malformations 2.0%, hypoglycemia 3.0%, jaundice 6.0% and other neonatal complications 3.7%.

**Conclusions.** Women with GDM, followed by a multidisciplinary team, have a good pregnancy outcome, except for a greater rate of caesarean section.

### Premessa

Il diabete gestazionale (GDM) rappresenta una condizione per la donna affetta in cui dover inevitabilmente fare riferimento a più specialisti. Proprio per favorire la gestione clinica e, possibilmente, migliorare l'esito della gravidanza complicata da diabete, dal 2004 presso l'Ospedale Pertini di Roma è stato strutturato un ambulatorio dedicato. L'ambulatorio è svolto congiuntamente da un

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

15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433-438; 2004.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419; 1985.
17. Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Masse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 40: 181-188; 2008.
18. Gentili P, Burla F. La valutazione mediante test psicologici. In: Di Bernardino P, Gentili P, Bufacchi T, Agrusta M. Manuale di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia. AMD - Associazione Medici Diabetologi 2005. Pacini Editore pagg. 17-22, Ospedaletto (PI) 2008.
19. Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri Milano. Qualità della vita e stato di salute. Questionari di valutazione. <http://crc.marionegri.it/qdv/index.php?page=sf36> ultimo accesso 10/9/2013.

## Ambulatorio 'diabete e gravidanza': un esempio di multidisciplinarietà



A. Colatrella<sup>1</sup>, S. Abbruzzese<sup>1</sup>, S. Carletti<sup>1</sup>, N. Visalli<sup>1</sup>, G. Grossi<sup>2</sup>, M. Giovannini<sup>2</sup>, A. Passarello<sup>2</sup>, C. Suraci<sup>1</sup>, M. Altomare<sup>1</sup>, M.L. Bruschì<sup>1</sup>, S. Leotta<sup>1</sup>

colanto@inwind.it

<sup>1</sup> UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie metaboliche, <sup>2</sup> UOC Ginecologia e Ostetricia; Ospedale Sandro Pertini - ASL RMB, Roma (Italia)

**Parole chiave:** Diabete gestazionale, Team multidisciplinare, Esito della gravidanza

**Key words:** Gestational diabetes, Multidisciplinary team, Pregnancy outcome

### Riassunto

**Premessa.** Per favorire la gestione clinica e migliorare l'esito della gravidanza complicata da diabete, dal 2004 presso l'Ospedale Pertini di Roma, è stato strutturato un ambulatorio congiunto costituito da un team di specialisti dedicati, che include: diabetologo, dietista, infermiere, ginecologo, ostetrica e psicologo.

**Scopo.** Valutare l'esito della gravidanza di tutte le donne con diabete gestazionale (GDM) seguite in un ambulatorio multidisciplinare congiunto.

**Pazienti e Metodi.** Il GDM è stato diagnosticato in base ai criteri nazionali vigenti. Tutte le pazienti sono state visitate da un team multidisciplinare contemporaneamente e a intervalli regolari (1-2 settimane). Per l'outcome materno sono stati registrati: epoca e modalità del parto, terapia GDM (dieta o insulina) e incremento ponderale. Per l'outcome neonatale: macro-

somia, malformazioni, ipoglicemia, ittero e altre morbilità (es. ipocalcemia, policitemia, disturbi respiratori, trauma ostetrico).

**Risultati.** Tra il 2004 e il 2012 sono state seguite 755 donne con GDM, con le seguenti caratteristiche cliniche: età  $34.8 \pm 4.7$  aa, 85% di nazionalità italiana, 40.5% residenti nella ASL RMB (55.1% altre ASL di Roma, 4.4% ASL altre province del Lazio); distribuzione secondo il BMI: 22.4% obesa, 28.1% sovrappeso, 46.4% normopeso, 3.1% sottopeso. Esito materno: tagli cesarei 61%, parti pre-termine (<37a settimana) 6.6%, terapia insulinica 18.8%, incremento ponderale in gravidanza  $9.9 \pm 5.7$  kg. Esito neonatale: macrosomia 2.8%, malformazioni 2.0%, ipoglicemia 3.0%, ittero 6.0% e altre complicazioni 3.7%.

**Conclusioni.** Le donne con GDM, quando seguite da un team multidisciplinare, hanno un esito della gravidanza favorevole, eccetto che per una maggiore percentuale di tagli cesarei.

### Summary

**Background.** To promote clinical management and improve outcome of pregnancy complicated by diabetes, since 2004 at the Pertini Hospital of Rome was created a joint outpatient clinic staffed by a team of specialists including gynecologist, diabetologist, dietitian, midwife, nurse and psychologist to take care the women during all pregnancy.

**Aim.** To evaluate pregnancy outcomes of all women with gestational diabetes mellitus (GDM) followed in our multidisciplinary outpatient clinic.

**Methods.** GDM was diagnosed using standardized criteria. All the patients are visited by multidisciplinary team in real time and at regular intervals (1-2 weeks). For maternal outcome we recorded: time and mode of delivery, insulin need and weight increase. For neonatal outcome: macrosomia, congenital malformations, hypoglycemia, jaundice and other neonatal morbidity (as hypocalcemia, polycytemia, respiratory disturbs, obstetric trauma).

**Results.** Between 2004 and 2012, we followed 755 women with GDM. Main clinical parameters: age  $34.8 \pm 4.7$  yrs, Italian 85%, 40.5% residing in ASL (55.1% other ASL of Rome, 4.4% other provinces of Latium); BMI distribution: 22.4% obese, 28.1% overweight, 46.4% normoweight, 3.1% underweight. Maternal outcome: cesarean sections 61%, pre-term deliveries (<37<sup>th</sup>gw) 6.6%, insulin treatment 18.8%, weight increase during pregnancy  $9.9 \pm 5.7$  kg. Perinatal outcome: macrosomia 2.8%, malformations 2.0%, hypoglycemia 3.0%, jaundice 6.0% and other neonatal complications 3.7%.

**Conclusions.** Women with GDM, followed by a multidisciplinary team, have a good pregnancy outcome, except for a greater rate of caesarean section.

### Premessa

Il diabete gestazionale (GDM) rappresenta una condizione per la donna affetta in cui dover inevitabilmente fare riferimento a più specialisti. Proprio per favorire la gestione clinica e, possibilmente, migliorare l'esito della gravidanza complicata da diabete, dal 2004 presso l'Ospedale Pertini di Roma è stato strutturato un ambulatorio dedicato. L'ambulatorio è svolto congiuntamente da un

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

team di operatori sanitari con particolare sulla patologia, costituito da: diabetologo, dietista, infermiere, ginecologo, ostetrica e psicologo e che seguono la donna per tutta la gravidanza e anche nel post-partum. Per questo motivo, l'obiettivo di questo lavoro è stato di valutare l'esito materno-fetale di tutte le gravidanze con GDM seguite nel nostro ambulatorio multidisciplinare congiunto.

## Pazienti e metodi

Questa è un'analisi retrospettiva monocentrica effettuata dal database contenente le informazioni di tutte le donne con GDM seguite dal 2004 al 2012 presso l'ambulatorio dedicato del 'Diabete in Gravidanza'. Il GDM è stato diagnosticato in base ai criteri nazionali vigenti al momento della gravidanza<sup>(1,2)</sup>. Tutte le pazienti sono state visitate dal team multidisciplinare contemporaneamente e a intervalli regolari (1-2 settimane). Sono stati registrati i dati demografici (età, nazionalità, ASL di residenza) e antropometrici (BMI pregravidico, incremento di peso in gravidanza). L'età gestazionale è stata stimata sulla base dell'ultima mestruazione e confermata o corretta mediante l'esame ecografico. Per l'outcome materno sono stati valutati: epoca e modalità del parto, terapia del GDM (dieta o insulina) e incremento ponderale. Per l'outcome neonatale: macrosomia, malformazioni, ipoglicemia, ittero e altre morbidità (es. ipocalcemia, policitemia, disturbi respiratori, trauma ostetrico).

Il parto è stato definito pretermine se verificatosi prima della 37a settimana di gestazione. La macrosomia è stata definita da un peso neonatale di almeno 4000 g; le malformazioni classificate secondo l'EUROCAT<sup>(3)</sup> e la morbidità fetale in base agli Indicatori Ostetrici di Qualità<sup>(4)</sup>.

Gli obiettivi glicemici perseguiti sono stati: a digiuno e pre-prandiali  $\leq 95$  mg/dl e a 1 ora dopo il pasto  $\leq 140$  mg/dl<sup>(5)</sup>. La terapia del GDM è stata primariamente di tipo nutrizionale (MNT), personalizzata sulla base delle proprie preferenze (culturali, economiche, religiose, etc), del BMI pregravidico, del grado di attività fisica e dell'epoca gestazionale<sup>(6,7)</sup>. Tutte le pazienti sono state preliminarmente educate all'utilizzo di una piramide alimentare specifica per la gravidanza (ideata dalle dietiste del centro), con gli obiettivi definiti dei vari nutrienti da raggiungere giornalmente<sup>(7)</sup> e da verificare settimanalmente con la dietista, mediante la compilazione di un diario cartaceo.

Quando gli obiettivi glicemici non sono stati ottenuti mediante la sola MNT, è stata aggiunta la terapia insulinica (insulina regolare o aspart/lispro in caso di iperglicemia post-prandiale e/o insulina NPH se iperglicemia a digiuno)<sup>(6)</sup>.

Le visite ostetrico-ginecologiche sono state effettuate mediante un protocollo condiviso per la gravidanza con diabete, con gli obiettivi principali di stimare l'accrescimento fetale e i parametri flussimetrici<sup>(6,8)</sup> e di decidere l'approccio più idoneo per il timing e le modalità di espletamento del parto. In alcuni casi, pur inserite in questo protocollo ostetrico-ginecologico, le donne hanno continuato a essere seguite anche dal proprio Ginecologo.

Le donne hanno dato il loro consenso informato scritto all'utilizzo dei dati al momento della loro prima visita in ambulatorio.

## Risultati

Tra il 2004 e il 2012 sono state seguite 755 donne con GDM, con le seguenti caratteristiche cliniche: età  $34.8 \pm 4.7$  anni, 85% di nazionalità italiana, 40.5% residenti nella ASL RMB (55.1 altre ASL di Roma, 4.4% ASL altre province del Lazio).

La distribuzione secondo il BMI pregravidico era: 22.4% obesa, 28.1% sovrappeso, 46.4% normopeso, 3.1% sottopeso.

Per quanto riguarda l'esito materno sono risultati: tagli cesarei 61%, parti pre-termine 6.6%, terapia insulinica 18.8%, incremento ponderale in gravidanza  $9.9 \pm 5.7$  kg.

Per l'esito neonatale: macrosomia 2.8%, malformazioni 2.0%, ipoglicemia 3.0%, ittero 6.0% e altre complicazioni 3.7%.

## Discussione

Questa analisi retrospettiva rappresenta tutta la casistica di donne con GDM seguita presso il nostro ambulatorio multidisciplinare fin dal 2004.

Circa il 15% delle donne sono di nazionalità estera (prevalentemente provenienti dalla Romania e dal Bangladesh) con conseguenti difficoltà di comprensione linguistica. Più della metà delle donne provengono da altre ASL, per cui molto spesso scelgono di partorire in altre strutture.

Confrontando i nostri dati con quelli di uno studio multicentrico italiano di 3465 gravidanze con GDM<sup>(9)</sup> è possibile fare ulteriori considerazioni. Il dato che risulta immediatamente più evidente è l'elevata percentuale di tagli cesarei rispetto agli altri centri italiani (dove è riportato mediamente il 34.9%). Probabilmente la spiegazione più plausibile risiede nel già citato aspetto che la maggior parte delle donne, seguite per tutta la gravidanza nel nostro ambulatorio, vadano poi a partorire in altre strutture, più vicine al domicilio o dove esercita il ginecologo curante. Del resto il ricorso al TC non si spiegherebbe altrimenti né con la prematurità del parto né con la macrosomia, quest'ultima decisamente minore rispetto alla letteratura<sup>(9)</sup>.

Un aspetto senz'altro positivo da sottolineare è che meno del 20% delle donne necessita di un trattamento insulinico durante la gravidanza, probabilmente grazie alla presenza nel team della dietista che settimanalmente segue le donne nelle loro scelte alimentari, consigliandole nel perseguimento degli obiettivi più idonei alla loro condizione.

In conclusione, le donne con GDM, quando seguite da un team multidisciplinare, hanno un esito della gravidanza favorevole, eccetto che per una maggiore percentuale di tagli cesarei.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21 (suppl. 2): B161-B167; 1998.
2. Eurocat: European surveillance of congenital anomalies. <http://www.eurocat-network.eu> ultimo accesso: 3/9/2013.
3. SNLG-ISS-SID-AMD- CeVEAS. Raccomandazioni per screening e diagnosi del diabete gestazionale. Linee Guida 20 Gravidanza Fisiologica Aggiornamento 2011 [http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG\\_Gravidanza.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf) pagg 169-173 ultimo accesso: 3/9/2013.
4. Johansen KS, Hod M. Quality development in perinatal care—the OBSQID project. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 64: 167-172; 1999.
5. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 34 (suppl. 1): 11-61; 2011.
6. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM et al. Managing pre-existing diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31: 1060-1079; 2008.
7. INRAN Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana. Capitolo 9: consigli speciali per persone speciali. [http://www.inran.it/files/download/linee\\_guida/linee\\_guida\\_09.pdf](http://www.inran.it/files/download/linee_guida/linee_guida_09.pdf) ultimo accesso: 9/9/2013.
8. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 17: 275-283; 1994.
9. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M et al. Scientific Committee of GISODG Group. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study. *Europ J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 145: 149-153; 2009.

## Amputazioni non traumatiche degli arti inferiori in Umbria negli anni 1995-2010



C. Vermigli<sup>1</sup>, F. Notarstefano<sup>1</sup>, G. Alessandri<sup>2</sup>, L. Scionti<sup>1</sup>

c.vermigli@virgilio.it

<sup>1</sup> Clinica di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università degli Studi di Perugia; <sup>2</sup> Sistema Informativo e Mobilità

Sanitaria, Regione Umbria

**Parole chiave:** Amputazioni non traumatiche, Umbria, Mortalità perioperatoria

**Key words:** Non traumatic amputations, Umbria, Perioperative mortality

### Riassunto

Scopo di questo lavoro è stato verificare se in Umbria, in un arco temporale di 16 anni (1995-2010), il numero e la tipologia delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori subite dalle persone con diabete abbiano mostrato delle varia-

zioni. Scopo secondario è stato quello di calcolare le curve di sopravvivenza dopo l'amputazione delle persone con diabete e confrontarle con quelle degli amputati senza diabete. La fonte dei dati è stata il database regionale delle schede di dimissione ospedaliera, mentre la data di morte degli amputati deceduti è stata ottenuta dalla anagrafe degli assistiti di ciascuna ASL della Regione Umbria.

Nel corso degli anni il numero delle amputazioni è aumentato nei soggetti con diabete, per un marcato incremento di quelle minori. Tuttavia, nelle persone con diabete di età <80 anni, la percentuale delle amputazioni maggiori è diminuita e la mediana dell'età delle persone diabetiche che subiscono una amputazione maggiore è significativamente aumentata nell'ultimo quadriennio. Inoltre, è anche in diminuzione la percentuale delle persone con diabete che subiscono più di una amputazione.

Non vi sono differenze nella sopravvivenza a lungo termine fra amputati con diabete e senza diabete per le diverse classi di età esaminate tranne che per la classe di età <60 anni che subisce una amputazione minore.

Questi dati indicano che l'obiettivo della riduzione globale delle amputazioni nelle persone con diabete non è stato ancora raggiunto in Umbria, ma vi sono segnali di un miglioramento della prevenzione primaria e secondaria delle amputazioni.

### Summary

Aims of this study were to count the non-traumatic lower-extremity amputations performed in Umbria between 1995 and 2010 in patients with diabetes, to analyze their temporal trends and to measure the survival time after amputation of the diabetic amputees in comparison to those without diabetes. Data on amputations were obtained from the regional hospital discharge database whereas those on the vital status by the end of June 2012 and the date of death were obtained from the list of the residents in each health district of the region.

In the 16 years of our survey, the non-traumatic lower-extremity amputations increased among subjects with diabetes, mainly due to a marked increase of the minor (below ankle) amputations. In contrast, in this group of patients major amputations (above ankle) decreased in those younger than 80 years, median age at major amputation rose by 4 years and the number of those who underwent more than one amputation decreased.

We did not find any difference in the long-term survival between patients with diabetes and those without it in each age group, but for those less than 60-year old who underwent a minor amputation.

In conclusion, our data show that the reduction by 50% of the non-traumatic lower-extremity amputations among people with diabetes has not yet been obtained in Umbria. However, other data indicate that there is an improvement of both primary and secondary prevention of the non-traumatic lower-extremity amputations in people with diabetes.

### Introduzione

Nell'anno 1991 è stato avviato in Umbria un programma di monitoraggio delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori eseguite nella regione su

## BIBLIOGRAFIA

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21 (suppl. 2): B161-B167; 1998.
2. Eurocat: European surveillance of congenital anomalies. <http://www.eurocat-network.eu> ultimo accesso: 3/9/2013.
3. SNLG-ISS-SID-AMD- CeVEAS. Raccomandazioni per screening e diagnosi del diabete gestazionale. Linee Guida 20 Gravidanza Fisiologica Aggiornamento 2011 [http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG\\_Gravidanza.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf) pagg 169-173 ultimo accesso: 3/9/2013.
4. Johansen KS, Hod M. Quality development in perinatal care—the OBSQID project. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 64: 167-172; 1999.
5. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 34 (suppl. 1): 11-61; 2011.
6. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM et al. Managing pre-existing diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31: 1060-1079; 2008.
7. INRAN Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee guida per una sana alimentazione italiana. Capitolo 9: consigli speciali per persone speciali. [http://www.inran.it/files/download/linee\\_guida/linee\\_guida\\_09.pdf](http://www.inran.it/files/download/linee_guida/linee_guida_09.pdf) ultimo accesso: 9/9/2013.
8. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 17: 275-283; 1994.
9. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M et al. Scientific Committee of GISODG Group. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study. *Europ J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 145: 149-153; 2009.

## Amputazioni non traumatiche degli arti inferiori in Umbria negli anni 1995-2010



C. Vermigli<sup>1</sup>, F. Notarstefano<sup>1</sup>, G. Alessandri<sup>2</sup>, L. Scionti<sup>1</sup>

c.vermigli@virgilio.it

<sup>1</sup> Clinica di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università degli Studi di Perugia; <sup>2</sup> Sistema Informativo e Mobilità

Sanitaria, Regione Umbria

**Parole chiave:** Amputazioni non traumatiche, Umbria, Mortalità perioperatoria

**Key words:** Non traumatic amputations, Umbria, Perioperative mortality

### Riassunto

Scopo di questo lavoro è stato verificare se in Umbria, in un arco temporale di 16 anni (1995-2010), il numero e la tipologia delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori subite dalle persone con diabete abbiano mostrato delle varia-

zioni. Scopo secondario è stato quello di calcolare le curve di sopravvivenza dopo l'amputazione delle persone con diabete e confrontarle con quelle degli amputati senza diabete. La fonte dei dati è stata il database regionale delle schede di dimissione ospedaliera, mentre la data di morte degli amputati deceduti è stata ottenuta dalla anagrafe degli assistiti di ciascuna ASL della Regione Umbria.

Nel corso degli anni il numero delle amputazioni è aumentato nei soggetti con diabete, per un marcato incremento di quelle minori. Tuttavia, nelle persone con diabete di età <80 anni, la percentuale delle amputazioni maggiori è diminuita e la mediana dell'età delle persone diabetiche che subiscono una amputazione maggiore è significativamente aumentata nell'ultimo quadriennio. Inoltre, è anche in diminuzione la percentuale delle persone con diabete che subiscono più di una amputazione.

Non vi sono differenze nella sopravvivenza a lungo termine fra amputati con diabete e senza diabete per le diverse classi di età esaminate tranne che per la classe di età <60 anni che subisce una amputazione minore.

Questi dati indicano che l'obiettivo della riduzione globale delle amputazioni nelle persone con diabete non è stato ancora raggiunto in Umbria, ma vi sono segnali di un miglioramento della prevenzione primaria e secondaria delle amputazioni.

### Summary

Aims of this study were to count the non-traumatic lower-extremity amputations performed in Umbria between 1995 and 2010 in patients with diabetes, to analyze their temporal trends and to measure the survival time after amputation of the diabetic amputees in comparison to those without diabetes. Data on amputations were obtained from the regional hospital discharge database whereas those on the vital status by the end of June 2012 and the date of death were obtained from the list of the residents in each health district of the region.

In the 16 years of our survey, the non-traumatic lower-extremity amputations increased among subjects with diabetes, mainly due to a marked increase of the minor (below ankle) amputations. In contrast, in this group of patients major amputations (above ankle) decreased in those younger than 80 years, median age at major amputation rose by 4 years and the number of those who underwent more than one amputation decreased.

We did not find any difference in the long-term survival between patients with diabetes and those without it in each age group, but for those less than 60-year old who underwent a minor amputation.

In conclusion, our data show that the reduction by 50% of the non-traumatic lower-extremity amputations among people with diabetes has not yet been obtained in Umbria. However, other data indicate that there is an improvement of both primary and secondary prevention of the non-traumatic lower-extremity amputations in people with diabetes.

### Introduzione

Nell'anno 1991 è stato avviato in Umbria un programma di monitoraggio delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori eseguite nella regione su

cittadini residenti affetti da diabete mellito. Per i primi 4 anni il programma era basato sulla rilevazione delle amputazioni dai registri operatori di tutte le sale chirurgiche degli Ospedali della regione e sulla raccolta dei dati relativi ai pazienti dalle rispettive cartelle cliniche. Dal 1995, invece, sono state utilizzate come base per la raccolta dei dati le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e la raccolta delle informazioni è così proseguita fino a tutto il 2010.

In passato sono stati pubblicati i risultati relativi agli anni 1991 e 1991-93 di questa rilevazione retrospettiva<sup>(1,2)</sup> da cui però non era stato possibile estrarre indicazioni sulle eventuali variazioni temporali del numero delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori eseguite in Umbria su persone diabetiche residenti nella regione.

In questo lavoro saranno invece presentati i dati relativi alle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori avvenute fra il 1995 e il 2010 per un arco temporale di 16 anni consentendo quindi di apprezzarne eventuali variazioni nel numero e nelle caratteristiche. Inoltre saranno presentati i primi dati relativi alla mortalità sia perioperatoria che a distanza dall'intervento dei soggetti amputati, sia con che senza diabete mellito, al fine di valutare le conseguenze *quoad vitam* di tali interventi.

## Materiali e metodi

È stato preso in esame il periodo dal 1-1-1995 al 31-12-2010 (16 anni).

La fonte dei dati è stata il database regionale delle SDO da cui sono state ottenute le seguenti informazioni: codice univoco identificativo del paziente, sesso, età, data del ricovero e della dimissione, diagnosi principale e secondarie, intervento principale e quelli secondari, data dell'intervento chirurgico, ospedale e reparto di dimissione, modalità di dimissione e ASL umbra di residenza di ogni singolo amputato. Seguendo la procedura per l'individuazione delle amputazioni degli arti inferiori proposta dal Gruppo di Studio SID-AMD "Piede Diabetico"<sup>(3)</sup>, le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori sono state individuate mediante la ricerca dei codici 84.1x in uno qualsiasi dei campi relativi alle procedure e/o interventi presenti nella SDO, mentre la presenza dei codici 250.xx, 357.2 e 362.0x in uno qualsiasi dei campi relativi alla diagnosi (sia quella principale che una delle cinque secondarie) permetteva di formulare la diagnosi di diabete mellito. Sono stati esclusi dal computo i casi di amputazione in persone di età uguale o inferiore a 15 anni o superiore a 100 e i casi di amputazione dovuti a neoplasie delle ossa o della cute.

Nel caso di due o più amputazioni eseguite nello stesso ricovero è stata conteggiata solo l'amputazione eseguita al livello più prossimale. Quando nella SDO era riportata fra gli interventi l'amputazione di arto inferiore (codice 84.10) essa è stata considerata una amputazione maggiore (sopra la caviglia).

I soggetti pluriamputati sono stati individuati grazie alla unicità del codice che identificava ogni singolo soggetto nel database regionale.

Per il calcolo della mortalità perioperatoria, definita come la morte entro 30 giorni dall'intervento chirurgico, sono state utilizzate le informazioni presenti nella SDO nel caso di decesso avvenuto prima della dimissione ospedaliera e quelle ottenute dalla analisi della anagrafe degli assistiti di ciascuna ASL umbra nel caso di decesso dopo la dimissione ospedaliera. A quest'ultimo database si è invece fatto esclusivo riferimento per il calcolo della mortalità a distanza dall'intervento chirurgico. Le informazioni sulla sopravvivenza sono state ottenute per tutti i soggetti amputati fino al 30 giugno 2012.

Nel computo delle amputazioni sono comprese anche quelle eseguite da residenti umbri in ospedali fuori regione.

Quando necessario i risultati sono riportati come mediana e le relative valutazioni statistiche sono state condotte utilizzando il t-test per dati non appaiati quando sono stati confrontati due gruppi, e il test di Kruskal-Wallis quando invece sono stati confrontati tre o più gruppi. Il confronto fra percentuali è stato eseguito mediante il test del  $\chi^2$ . Per stimare la sopravvivenza dopo l'amputazione è stato usato il metodo di Kaplan-Meier e per il confronto fra le curve di sopravvivenza è stato utilizzato il Log-rank test di Mantel-Cox. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Negli anni 1995-2010 in Umbria sono state eseguite 3199 amputazioni non traumatiche degli arti inferiori, 1643 delle quali (51,4%) su persone affette da diabete mellito. Nella tabella 1 sono inoltre riportati i dati relativi alla distribuzione delle amputazioni fra i due sessi e fra amputazioni maggiori (sopra la caviglia) e minori (sotto la caviglia) sia nelle persone con diabete che in quelle senza diabete. Negli anni oggetto della nostra indagine il numero degli amputati è stato pari a 2522 persone, 1278 delle quali (50,7%) erano affette da diabete mellito. Il numero delle persone che sono state amputate in più di una occasione è stato pari a 506, il 71,3% delle quali era affetto da diabete mellito.

L'amputazione più frequente fra le persone con diabete mellito è stata quella a livello delle dita del piede

Tabella 1. Amputazioni in Umbria negli anni 1995-2010.

	Diabetici		Non diabetici	
	#	%	#	%
Amputazioni	1643	51,4	1556	48,6
Amputazioni maggiori	646	39,3	848	54,5
Amputazioni nei maschi	1061	64,6	997	64,1

(42,5% di tutte le amputazioni eseguite in questo gruppo di soggetti), seguita da quella a livello della coscia (25,1%). Questo dato si ribaltava nelle persone senza diabete, in cui l'amputazione più frequente era quella di coscia (41,6% di tutte le amputazioni in questo gruppo) seguita da quella a livello delle dita (28,0%).

La mediana dell'età all'amputazione è stata di 76 anni, con una netta differenza fra persone con diabete (73 anni) e senza diabete (79 anni) ( $p < 0,0001$ ).

La mediana della durata del ricovero è stata di 12 giorni, con una maggiore durata per coloro che erano affetti da diabete mellito (13 giorni) rispetto a quelli senza il diabete (11 giorni) ( $p < 0,0001$ ).

## Variazioni temporali delle amputazioni

Nel corso degli anni il numero totale delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori eseguite in Umbria nelle persone con diabete mellito è andato progressivamente aumentando, mentre sono rimaste sostanzialmente stabili fra coloro i quali non erano diabetici (Tabella 2).

**Tabella 2.** Numero delle amputazioni in persone con e senza diabete nel corso degli anni 1995-2010.

Anni	Diabetici	Non diabetici	Totali
1995	94	104	198
1996	99	109	208
1997	69	85	154
1998	79	111	190
1999	71	100	171
2000	84	97	181
2001	81	90	171
2002	106	111	217
2003	89	109	198
2004	100	88	188
2005	133	94	227
2006	112	97	209
2007	126	74	200
2008	133	101	234
2009	137	78	215
2010	130	108	238

L'arco temporale dell'osservazione (16 anni) è stato quindi suddiviso in quattro quadrienni (1995-1998, 1999-2002, 2003-2006, 2007-2010) al fine di aggregare i dati e poter eseguire delle comparazioni fra i diversi periodi. In tal modo è stato possibile constatare che l'incremento del numero delle amputazioni fra le persone con diabete mellito è principalmente avvenuto per un marcato aumento nell'ultimo quadriennio (+79% rispetto al quadriennio 1995-1998) delle amputazioni

**Tabella 3.** Percentuali delle amputazioni maggiori fra le persone con diabete mellito suddivise per epoca di amputazione (quadriennio) e per età alla amputazione. La percentuale riportata è riferita a tutte le amputazioni maggiori eseguite nello specifico quadriennio.

	<60 anni	60-69 anni	70-79 anni	80-89 anni	≥90 anni
1995-98	10,7	21,4	46,5	20,1	1,3
1999-02	8,0	19,5	44,8	24,1	3,4
2003-06	8,8	21,5	36,5	26,0	7,2
2007-10	7,6	18,2	31,8	32,8	9,6
p	NS	NS	0,001	0,006	0,0002

minori. L'aumento delle amputazioni maggiori è stato invece molto più contenuto (+25%).

La suddivisione degli amputati con diabete in cinque diverse classi di età (<60 anni, 60-69 anni, 70-79 anni, 80-89 anni, ≥90 anni) ha inoltre consentito di documentare che le amputazioni maggiori sono in realtà andate progressivamente diminuendo nell'arco dei 16 anni oggetto della ricerca nelle classi di età inferiori a 80 anni, mentre sono cresciute in quelle superiori a 80 anni (Tabella 3).

La percentuale delle persone con diabete pluriamputate rispetto a tutti gli amputati con diabete dello stesso quadriennio è anch'essa diminuita nel corso dei 16 anni presi in considerazione. È infatti passata dal 29,7% di tutti gli amputati con diabete del primo quadriennio al 22,4% dell'ultimo quadriennio. Per gli amputati senza diabete la variazione percentuale è stata minore (dal 9,1% al 8,5%).

Anche la percentuale delle persone con diabete che, dopo aver subito una prima amputazione minore, andavano successivamente incontro ad una amputazione maggiore è diminuita. Essa è infatti passata da un valore pari al 15,2% di tutti gli amputati con diabete del quadriennio 1995-98 a quello di 8,9% del quadriennio 2007-2010.

La mediana dell'età al momento dell'amputazione è andata progressivamente aumentando sia fra le persone con diabete che fra quelle senza. Nel primo quadriennio (1995-98) nelle persone con diabete la mediana dell'età per le amputazioni maggiori era pari a 74 anni, nel secondo quadriennio a 75 anni, nel terzo quadriennio a 74 anni e nell'ultimo quadriennio (2007-2010) a 78 anni ( $p = 0,006$ ). Anche per le persone senza diabete la mediana dell'età per le amputazioni maggiori era pari a 79 anni nel primo e secondo quadriennio, a 80 anni nel terzo e a 83 anni nel quarto ( $p = 0,008$ ). L'incremento era solo di un anno, e non statisticamente significativo, sia per le persone con diabete che per quelle senza quando si prendevano in considerazione le amputazioni minori (da 71 a 72 anni per chi era affetto da diabete e da 76 a 77 anni per chi non lo era).

La mediana della durata del ricovero è andata progressivamente diminuendo sia per le persone con diabete che per quelle senza. Nel primo caso la mediana

era pari a 17 giorni nel periodo 1995-98 per scendere poi a 14 giorni, 12 giorni e 12,5 giorni nei quadrienni successivi ( $p < 0,0001$ ). Nel caso delle persone senza diabete la mediana del ricovero nel primo quadriennio era pari a 13 giorni per poi passare a 12 giorni, 10 giorni e 8,5 giorni in quelli successivi ( $p < 0,0001$ ).

### Mortalità

La mortalità perioperatoria, definita come il decesso del paziente avvenuto sia in ospedale che in ambiente extra-ospedaliero entro 30 giorni dall'intervento chirurgico, è risultata pari al 13,9% di tutti gli amputati (350 decessi) ed è stata più elevata fra gli amputati senza diabete (63,7% di tutte le morti). Come era lecito attendersi, l'intervento chirurgico con il più elevato tasso di mortalità perioperatoria è stata l'amputazione di coscia sia per gli amputati con diabete (52,0% di tutti i decessi in questo gruppo) che per quelli senza (56,3%). Il 15,5% di tutte le amputazioni di coscia eseguite in persone con diabete e il 20,1% di quelle eseguite in persone senza diabete sono state seguite dalla morte del paziente.

Nella figura 1 sono riportate le curve di sopravvivenza sia delle persone con diabete che di quelle senza, suddivise per fasce di età e per tipologia di amputazione. Nessuna differenza statisticamente significativa fra le due curve è emersa per nessuna classe di età tranne che per le amputazioni minori nelle persone di età inferiore a 60 anni in cui la mortalità era maggiore per le persone con diabete. Al contrario, sempre statisticamente significativa è stata la differenza fra le curve di sopravvivenza di chi aveva subito una amputazione maggiore rispetto a coloro i quali erano stati sottoposti ad una amputazione minore, sia per le persone con diabete che per quelle

senza, con una maggiore mortalità a carico dei soggetti sottoposti ad una amputazione maggiore.

### Conclusioni

Le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori rappresentano ancora oggi un grave problema di salute individuale e pubblica. Diverse indagini eseguite già nei primi anni 90 avevano dimostrato che fino al 50% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori sono subite dalle persone con diabete<sup>(4-9)</sup> e ciò aveva spinto nel 1989, sotto l'egida della Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'International Diabetes Federation, a formulare la ormai famosa Dichiarazione di Saint Vincent che proponeva il raggiungimento di alcuni obiettivi fra i quali vi era anche la riduzione del 50% del numero delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori fra le persone con diabete<sup>(10)</sup>. Tale obiettivo non è stato ancora raggiunto e, pur essendo presenti in letteratura diverse segnalazioni di una riduzione della incidenza delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori fra le persone con diabete<sup>(11-17)</sup>, ve ne sono altre che dimostrano invece la loro stazionarietà o addirittura il loro aumento<sup>(18-20)</sup>. In particolare Vamos e collaboratori<sup>(19)</sup> hanno dimostrato che in Inghilterra negli anni 2008-2009 vi era stato un incremento, rispetto agli anni 2004-2005, sia delle amputazioni maggiori che di quelle minori nelle persone con diabete, mentre vi era stata una diminuzione in quelle senza diabete per entrambe le tipologie di amputazione. I risultati della nostra indagine sono in accordo con questo secondo gruppo di segnalazioni, ed in particolar modo con quella appena citata, avendo noi documentato un netto incremento delle amputazioni nelle persone con diabete negli anni 2007-2010, specie di quelle minori.

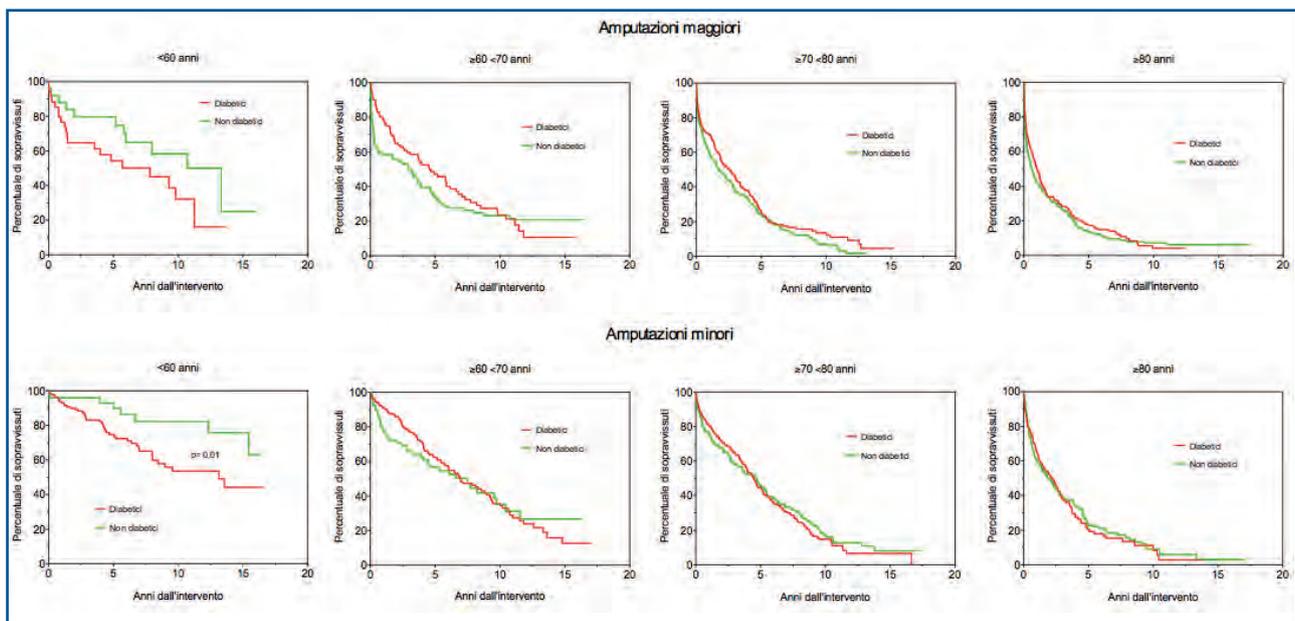


Figura 1. Curve di sopravvivenza in amputati diabetici e non diabetici per classe di età e per tipo di amputazione.

Nella nostra regione il 50% di tutte le amputazioni sono state eseguite nei due ospedali maggiori (Perugia e Terni) dove esiste un ambulatorio dedicato per il piede diabetico e dove vengono attuate procedure similari per il salvataggio d'arto che prevedono il precoce ricorso ad amputazioni minori e alla rivascolarizzazione (chirurgica o endoluminale). Inoltre, negli ultimi quattro anni della rilevazione le amputazioni eseguite in questi due ospedali sono aumentate del 69% e del 29% rispettivamente rispetto agli anni 1995-98 per cui è possibile ipotizzare che l'incremento delle amputazioni minori da noi riscontrato negli ultimi anni possa essere almeno in parte attribuito a questa concentrazione di procedure chirurgiche nei due ospedali maggiori della regione. Di recente, un sostegno sperimentale a questo approccio terapeutico è stato fornito da Svensson e collaboratori<sup>(21)</sup> che hanno pubblicato i risultati relativi ad una ampia casistica di persone con diabete afferenti all'Ospedale di Lund (Svezia) per gravi lesioni podaliche (infezione e/o gangrena) che le rendevano candidate ad una amputazione maggiore. In tutte queste persone, che sono state prese in carico da un team multidisciplinare specializzato nel trattamento delle lesioni podaliche nelle persone con diabete, fu eseguita una amputazione minore con lo scopo di evitarne una maggiore ed è stato effettuato un follow-up fino alla guarigione o alla morte del paziente. I risultati di questo studio dimostrano che è possibile ottenere una elevata percentuale di guarigione (64%) senza procedere ad una amputazione maggiore anche in questa tipologia di pazienti, per cui gli autori hanno concluso che tale approccio terapeutico deve essere attuato con maggiore frequenza.

Una lettura più approfondita dell'andamento temporale delle amputazioni ci ha peraltro permesso di documentare alcuni aspetti positivi. In particolare, sono da segnalare l'incremento della mediana dell'età all'amputazione di 4 anni che può essere interpretato come un miglioramento della prevenzione primaria delle amputazioni nelle persone con diabete. A ciò hanno sicuramente concorso il sempre più diffuso uso delle tecniche di rivascolarizzazione, ma anche la realizzazione dei corsi specifici di prevenzione e trattamento delle ulcere podaliche che sono stati svolti negli ultimi anni in tutti i servizi di diabetologia della regione e nei distretti socio-sanitari da parte del Centro per il Piede Diabetico del nostro Istituto.

Come miglioramento della fase di prevenzione secondaria possono invece essere viste sia la diminuzione della percentuale delle persone diabetiche che sono andate incontro a più di una amputazione che quella della percentuale delle persone diabetiche che, avendo già subito una amputazione minore, sono poi andate incontro ad una amputazione maggiore. Anche queste variazioni sono con tutta probabilità da riferire alla maggiore sensibilità acquisita da tutti gli operatori sanitari della regione nella prevenzione e trattamento delle lesioni podaliche e alla rivascolarizzazione periferica, come peraltro dimostrato da Faglia e collaboratori<sup>(22)</sup>.

Indice di un trattamento deliberatamente più aggressivo è invece la diminuzione delle amputazioni maggiori fra le persone con diabete di età inferiore agli 80 anni. In questo caso tutte le tecniche di salvataggio d'arto sono state sicuramente messe in opera nel tentativo di mantenere l'autonomia funzionale di queste persone.

Nella nostra casistica la mortalità perioperatoria è stata pari al 13,9% di tutti gli amputati, molto simile a quella di altre casistiche<sup>(23-25)</sup>. Contrariamente a quanto era possibile attendersi, essa è stata maggiore fra coloro i quali non soffrivano di diabete a motivo, probabilmente, della maggiore età media di questi ultimi (76,9 vs 81,5 anni;  $p < 0,0001$ ) e della presenza di più numerose comorbidità. Come riportato dalle altre indagini<sup>(23-25)</sup>, la mortalità perioperatoria era più elevata per le amputazioni maggiori e nella nostra casistica fra il 15% e il 20% di tutte le amputazioni di coscia sono state seguite dalla morte del paziente. Questi dati impongono di non sottovalutare i rischi insiti in questo tipo di chirurgia e di prevedere, specie per i pazienti più anziani o con comorbidità, una permanenza in una unità di terapia intensiva piuttosto che in un reparto di degenza ordinaria almeno nei primi giorni dopo l'intervento.

L'analisi della mortalità a distanza nella attuale casistica è ancora in fase iniziale. Essa tuttavia non sembra essere diversa fra le persone con diabete e quelle senza diabete quando considerate nelle diverse fasce di età, tranne che nel caso delle amputazioni minori nelle persone di età inferiore a 60 anni. Viceversa, sia per le persone con diabete che per quelle senza, la mortalità è risultata più elevata nel caso di una amputazione maggiore rispetto ad una minore. Questa ultima osservazione è condivisa con tutte le altre indagini fin qui pubblicate<sup>(23,24,26-28)</sup>.

In conclusione, i nostri dati indicano che l'obiettivo della riduzione globale delle amputazioni nelle persone con diabete non è stato raggiunto nella nostra regione. Tuttavia, è in diminuzione il numero delle amputazioni maggiormente invalidanti, che vengono inoltre eseguite in età più avanzata. Un ulteriore indizio del miglioramento della qualità dell'assistenza è anche rappresentato dalla diminuzione delle persone diabetiche che subiscono più di una amputazione o che vedono progressivamente innalzarsi il livello di amputazione. L'analisi delle curve di sopravvivenza non dimostra che le persone con diabete abbiano una maggiore mortalità a distanza dall'intervento rispetto a quelle senza diabete, mentre invece è rilevante a questo fine il tipo di amputazione eseguita, indipendentemente dalla presenza del diabete.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Scionti L, Ciabattini P, Angeli A et al. A retrospective survey of non-traumatic lower-extremity amputations in diabetic patients in Umbria, Italy. *Diab Nutr Metab* 6:381-2, 1993.

2. Scionti L, Norgiolini R, Ciabattini P et al. Lower extremity amputations in diabetic and non diabetic patients in Umbria, Italy. *Diab Nutr Metab* 11:188-93, 1998.
3. Procedura per l'individuazione delle amputazioni agli arti inferiori fra i diabetici attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera. Anichini R, Aiello A, Maggini M et al. [http://www.gruppopede.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=106:indagini-epidemiologiche-sulle-amputazioni-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60](http://www.gruppopede.it/index.php?option=com_content&view=article&id=106:indagini-epidemiologiche-sulle-amputazioni-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60). Accesso del 20 giugno 2013.
4. Most RS., Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 6:87-91, 1983.
5. Deerochanawong C, Home PD, Alberti KGMM. A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabetic Med.* 9:942-46, 1992.
6. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 152:610-16, 1992.
7. Reiber G.E, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus: a case control study. *Ann Intern Med* 117:97-105, 1992.
8. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients: a population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 16:16-20, 1993.
9. Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P et al. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:331-36, 2002.
10. WHO and IDF Europe. Diabetes care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *G Ital Diabetol* 10 (Suppl):143-44, 1990.
11. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 60:763-71, 1986.
12. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB et al. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 43:844-47, 2000.
13. van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D et al. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 27:1042-46, 2004.
14. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF et al. Diabetes and non-diabetes related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 31:459-63, 2008.
15. Krishnan S, Nash F, Baker N et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 31:99-101, 2008.
16. Wang J, Imai K, Engalgau MM et al. Secular trends in diabetes-related preventable hospitalizations in the United States, 1998-2006. *Diabetes Care* 32:1213-17, 2009.
17. Li Y, Burrows NR, Gregg EW et al. Declining rates of hospitalization for nontraumatic lower extremity amputations in the diabetic population aged 40 years or older: U.S., 1988-2008. *Diabetes Care* 35:273-77, 2012.
18. Trautner C, Haastert B, Spraul M et al. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990-1998. *Diabetes Care* 24:855-59, 2001.
19. Vamos EP, Bottle A, Majeed A et al. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005. *Diabetes Res Clin Pract* 87:275-82, 2010.
20. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME et al. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care* 33:2592-97, 2010.
21. Svensson H, Apelqvist J, Larsson J et al. Minor amputation in patients with diabetes mellitus and severe foot ulcers achieves good outcomes. *J Wound Care* 20:261-74, 2011.
22. Faglia E, Clerici G, Caminiti M et al. Mortality after major amputation in diabetic patients with critical limb ischemia who did and did not undergo previous peripheral revascularization. Data of a cohort study of 564 consecutive diabetic patients. *J Diabetes Complications* 24:265-69, 2010.
23. Sandnes DK, Sobel M, Flum DR. Survival after lower-extremity amputations. *J Am Coll Surg* 199:394-402, 2004.
24. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D et al. Perioperative and long-term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and non-diabetics. *Anesth Analg* 100:1241-47, 2005.
25. Stone PA, Flaherty SK, Abu Raha AF et al. Factors affecting perioperative mortality and wound-related complications following major lower extremity amputations. *Ann Vasc Surg* 20:209-16, 2006.
26. Papazafropoulou A, Tentolouris N, Soldatos R-P et al. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1996 to 2005 in a tertiary hospital population: a 3-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 23:7-11, 2009.
27. Izumi Y, Satterfield K, Lee S et al. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation. *Diabetes Res Clin Pract* 83:126-31, 2009.
28. Icks A, Scheer M, Morbach S et al. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation. Survival in a population-based 5-year cohort in Germany. *Diabetes Care* 34:1350-54, 2011.

## La corretta fenotipizzazione del paziente diabetico migliora l'efficacia del trattamento con liraglutide. Analisi retrospettiva della pratica clinica dell'Ambulatorio diabetologico del Dipartimento Cure Primarie (DCP) del distretto di Parma

M.C. Cimicchi

mcimicchi@ausl.pr.it



Unità Operativa Semplice Ambulatorio di Diabetologia, Dipartimento Cure Primarie Distretto di Parma, AUSL Parma

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Terapia del diabete tipo 2, Liraglutide

**Key words:** Diabetes mellitus, Diabetes mellitus therapy, Liraglutide

### Riassunto

Per verificare l'efficacia della pratica clinica quotidiana abbiamo valutato retrospettivamente gli outcomes del trattamento con Liraglutide in pazienti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico, afferenti alla nostra struttura ambulatoriale e non preventivamente selezionati.

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

2. Scionti L, Norgiolini R, Ciabattini P et al. Lower extremity amputations in diabetic and non diabetic patients in Umbria, Italy. *Diab Nutr Metab* 11:188-93, 1998.
3. Procedura per l'individuazione delle amputazioni agli arti inferiori fra i diabetici attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera. Anichini R, Aiello A, Maggini M et al. [http://www.gruppopede.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=106:indagini-epidemiologiche-sulle-amputazioni-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60](http://www.gruppopede.it/index.php?option=com_content&view=article&id=106:indagini-epidemiologiche-sulle-amputazioni-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60). Accesso del 20 giugno 2013.
4. Most RS., Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 6:87-91, 1983.
5. Deerochanawong C, Home PD, Alberti KGMM. A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabetic Med.* 9:942-46, 1992.
6. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med* 152:610-16, 1992.
7. Reiber G.E, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus: a case control study. *Ann Intern Med* 117:97-105, 1992.
8. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients: a population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 16:16-20, 1993.
9. Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P et al. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:331-36, 2002.
10. WHO and IDF Europe. Diabetes care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *G Ital Diabetol* 10 (Suppl):143-44, 1990.
11. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME et al. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 60:763-71; 1986.
12. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB et al. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia* 43:844-47; 2000.
13. van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D et al. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 27:1042-46, 2004.
14. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF et al. Diabetes and non-diabetes related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care* 31:459-63; 2008.
15. Krishnan S, Nash F, Baker N et al. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 31:99-101; 2008.
16. Wang J, Imai K, Engalgau MM et al. Secular trends in diabetes-related preventable hospitalizations in the United States, 1998-2006. *Diabetes Care* 32:1213-17; 2009.
17. Li Y, Burrows NR, Gregg EW et al. Declining rates of hospitalization for nontraumatic lower extremity amputations in the diabetic population aged 40 years or older: U.S., 1988-2008. *Diabetes Care* 35:273-77, 2012.
18. Trautner C, Haastert B, Spraul M et al. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990-1998. *Diabetes Care* 24:855-59; 2001.
19. Vamos EP, Bottle A, Majeed A et al. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005. *Diabetes Res Clin Pract* 87:275-82; 2010.
20. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME et al. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care* 33:2592-97, 2010.
21. Svensson H, Apelqvist J, Larsson J et al. Minor amputation in patients with diabetes mellitus and severe foot ulcers achieves good outcomes. *J Wound Care* 20:261-74, 2011.
22. Faglia E, Clerici G, Caminiti M et al. Mortality after major amputation in diabetic patients with critical limb ischemia who did and did not undergo previous peripheral revascularization. Data of a cohort study of 564 consecutive diabetic patients. *J Diabetes Complications* 24:265-69, 2010.
23. Sandnes DK, Sobel M, Flum DR. Survival after lower-extremity amputations. *J Am Coll Surg* 199:394-402, 2004.
24. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D et al. Perioperative and long-term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and non-diabetics. *Anesth Analg* 100:1241-47, 2005.
25. Stone PA, Flaherty SK, Abu Raha AF et al. Factors affecting perioperative mortality and wound-related complications following major lower extremity amputations. *Ann Vasc Surg* 20:209-16, 2006.
26. Papazafropoulou A, Tentolouris N, Soldatos R-P et al. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1996 to 2005 in a tertiary hospital population: a 3-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 23:7-11, 2009.
27. Izumi Y, Satterfield K, Lee S et al. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation. *Diabetes Res Clin Pract* 83:126-31, 2009.
28. Icks A, Scheer M, Morbach S et al. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation. Survival in a population-based 5-year cohort in Germany. *Diabetes Care* 34:1350-54, 2011.

## La corretta fenotipizzazione del paziente diabetico migliora l'efficacia del trattamento con liraglutide. Analisi retrospettiva della pratica clinica dell'Ambulatorio diabetologico del Dipartimento Cure Primarie (DCP) del distretto di Parma

M.C. Cimicchi

mcimicchi@ausl.pr.it



Unità Operativa Semplice Ambulatorio di Diabetologia, Dipartimento Cure Primarie Distretto di Parma, AUSL Parma

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Terapia del diabete tipo 2, Liraglutide

**Key words:** Diabetes mellitus, Diabetes mellitus therapy, Liraglutide

### Riassunto

Per verificare l'efficacia della pratica clinica quotidiana abbiamo valutato retrospettivamente gli outcomes del trattamento con Liraglutide in pazienti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico, afferenti alla nostra struttura ambulatoriale e non preventivamente selezionati.

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

Sono stati esaminati 34 soggetti (16 M, 18 F, età  $56 \pm 9$  aa) nei quali è stata utilizzata Liraglutide 1.2 e 1.8 mg in associazione a metformina e/o a sulfanilurea, glinide e/o pioglitazone.

Utilizzando i dati del follow up AIFA abbiamo valutato peso corporeo, BMI, circonferenza addominale, HbA1c, glicemia a digiuno, assetto lipidico e PA a 4,8 (15 pz) e 12 mesi (12 pz).

A 12 mesi abbiamo osservato in tutti i soggetti riduzione di HbA1c, del peso, del BMI e della circonferenza addominale; il miglior decremento ponderale a 8 mesi si è ottenuto nel gruppo con BMI basale  $< 34$  kg/m<sup>2</sup>, il miglior  $\Delta$  di riduzione di HbA1c nei soggetti con durata di malattia non  $> 10$  anni e con BMI  $\leq 34$  kg/m<sup>2</sup>.

I nostri dati confermando l'efficacia del trattamento con Liraglutide ne suggeriscono una sua scelta precoce associata a corretta fenotipizzazione del paziente escludendo BMI troppo elevati ed eccessiva durata di malattia.

## Summary

To verify the effectiveness of daily clinical practice we retrospectively evaluated the outcomes of treatment with liraglutide in patients with type 2 diabetes in poor metabolic control related to our outpatient facility and not previously selected

We evaluated 34 subjects (16 M, 18 F, age  $56 + 9$  aa) treated with liraglutide 1.2 and 1.8 mg add-on to metformin and/or sulfonilurea, glinide and/or pioglitazone.

We registered body weight, BMI, waist circumference, HbA1c, fasting blood glucose, lipid profile and arterial pressure at baseline and after 4, 8 (15 pt) and 12 months (12 pt) of treatment.

After 12 months we observed in all subjects reduction of HbA1c, weight loss, and reduction of BMI and waist circumference.

The best weight reduction at 8 months was achieved in the group with baseline BMI  $< 34$  kg/m<sup>2</sup>, the best  $\Delta$  reduction in HbA1c in patients with duration of disease  $> 10$  aa and with BMI  $< 34$  kg/m<sup>2</sup>.

Our data confirm the effectiveness of treatment with liraglutide and suggest its early use associated with proper phenotyping of the patient excluding BMI too high and excessive duration of the disease.

## Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica caratterizzata dal progressivo declino della funzione  $\beta$ -cellulare determinata da un deficit relativo di secrezione insulinica, che in genere evolve nel tempo<sup>(1)</sup> portando al deterioramento del quadro metabolico oltre che all'insorgenza di complicanze micro e macro vascolari.

Lo stretto controllo glicemico e la riduzione dei valori dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) riducono la progressione della malattia, il rischio di insorgenza di retinopatia e di nefropatia oltre che il loro aggravamento; il trattamento intensivo del diabete è però gravato da un elevato rischio di ipoglicemia<sup>(2)</sup>.

La principale sfida della terapia del paziente con diabete tipo 2 è quindi rappresentata dalla necessità di mantenere un buon controllo metabolico per minimiz-

zare il rischio cardiovascolare e le complicanze microangiopatiche.

È necessario preservare nel tempo la funzionalità della beta cellula senza incorrere in episodi ipoglicemici e senza determinare l'incremento ponderale che come già evidenziato nell'UKPDS<sup>(3)</sup> si verifica nei soggetti trattati intensivamente con secretagoghi o, più marcatamente, con terapia insulinica.

Il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito di tipo 2 è la metformina da associare sempre ad un corretto stile di vita; successivamente qualora non si raggiungano gli obiettivi individuali di adeguato controllo metabolico vi è indicazione alla terapia combinata con differenti classi di ipoglicemizzanti orali<sup>(4,5)</sup>.

Il trattamento ipoglicemizzante infatti deve essere adattato in ogni paziente così come gli obiettivi di compenso; più intensi e con valori di HbA1c inferiori a 7% nei giovani adulti con breve durata di malattia; meno stringenti e con valori di HbA1c 7-8% nei soggetti con diabete di durata superiore a 10 anni soprattutto se in presenza di comorbidità o di precedenti eventi cardiovascolari<sup>(5)</sup>.

L'associazione della metformina a sulfanilurea, glinidi o glitazone così come ad insulina è efficace in termini di riduzione della emoglobina glicosilata, ma può determinare il già sottolineato incremento ponderale<sup>(3)</sup> e/o aumentare il rischio di ipoglicemia<sup>(6)</sup>.

La Liraglutide unico analogo del glucagon like peptide 1 (GLP-1) attualmente disponibile<sup>(7-9)</sup> è un farmaco ad azione incretinomimetica con una omologia del 97% rispetto al GLP-1 nativo che può rappresentare in associazione ad altro farmaco ipoglicemizzante una soluzione terapeutica adeguata nel paziente non più compensato con la sola metformina riducendo, come dimostrato dagli studi LEAD<sup>(10-16)</sup>, l'emoglobina glicosilata e la glicemia a digiuno (FPG) senza rischio ipoglicemico e con decremento del peso corporeo e del BMI.

La liraglutide disponibile dal Dicembre 2010 è un farmaco sottoposto a monitoraggio AIFA ed è indicata nei pazienti con diabete tipo 2 in compenso non ottimale in mono somministrazione giornaliera in associazione a dieta, attività fisica e terapia antidiabetica orale classica.

## Scopo del lavoro

Valutare, in una popolazione ambulatoriale non selezionata affetta da diabete tipo 2 scompensato, i risultati della terapia con Liraglutide in associazione utilizzando, in uno studio osservazionale retrospettivo, i parametri antropometrici e metabolici previsti nel follow up del monitoraggio AIFA.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati relativi alle caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete tipo 2 trattati con Liraglutide presso l'Ambulatorio dia-

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione e follow up a 4, 8 e 12 mesi.

	BASALE	4 mesi	8 mesi	12 mesi	Δ 4 mesi	Δ 8 mesi
N	34	28	21	12	28	21
Sex M/F %	47-53% (n 16/18)					
Age (years)	56,09 (±9.6)					
DD (years)	9 (±5.5)					
HbA1c %	8,8 (±0.9)	7,7±1,15	7,6±1,11	7,8±1,58	-1,05(±1,31) p<0,001	-1(±61,42) p<0,001
FPG (mg/dl)	176,6 (±41.1)	148,3±33,68	129,2± 35,24	149,8± 52,90	-23,9(±38,22) p<0,03	-49,7(±44) p<0,001
Weight (Kg)	102,9 (±22)	97,2±16,99	96,6±17,66	94±22,32	-2,7(±2,99) p<0,001	-3,4(±3,32) p<0,001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	35,8 (±4.7)	33,9 ±4,95	34,8± 5,73	34,2±6,44	-1,2(±1,14) p<0,001	-1,4(±1) p<0,001
Waist (cm)	119,6 (±18.2)	114,6±11,87	108,7± 24,06	107,5±12,43	-2,5 (±10,63) p<0,01	-9,4(±19,1) p<0,02
Tot chol (mg/dl)	191(±37.7)	182,9±43,42	191,67±36,11	167±17,33	-14,4(±30,66) p=0,1	-5(±24,25) p=0,4
HDL (mg/dl)	45 (±12.2)	39,2±8,18	50,92±12,76	41±13,55	-0,9(±6,18) p=0,9	1,4(±9,16) p=0,6
LDL (mg/dl)	107,8 (±34.2)	101,9±35,44	102,5±28,67	80,6±19,94	-14,9(±28,99) p=0,09	-5,3(±18,08) p=0,4
TG (mg/dl)	190,5 (±92.4)	215,2±126,94	172,9±101	191,8±62,13	5,79(± 87,71) p=0,8	-9,1(±57,47) p=0,5
SBP (mmHg)	132 (±13.4)	126,9±13,46	126,4± 9,89	134,5±14,05	-2,5(±11,87) p=0,2	-7,3(± 20,98) p=0,2
DBP (mmHg)	80,6 (±8.1)	76,4±6,55	75±8,55	78,6±6,36	-2,5(±5,26) p=0,05	-6,5(±10,49) p=0,05

betologico del Dipartimento Cure Primarie (DCP) del Distretto di Parma; oltre al trattamento ipoglicemizzante utilizzato sono stati valutati gli outcomes glicemici (HbA1c e FPG), il peso corporeo, il BMI e la circonferenza vita oltre che i valori pressori e l'assetto lipidico.

Sono stati presi in esame 34 pazienti (16 M, 18 F) con età media 56 ± 9,6 anni, e durata media di malattia 9 ± 5,5 anni (range 2 - 26 anni); il monitoraggio di tutti i parametri è stato effettuato al basale e dopo 4 (28 pz), 8 (21 pz) e 12 mesi (12 paz) dall'inizio del trattamento con liraglutide.

Non tutti i soggetti avevano concluso il periodo di osservazione a 8 e 12 mesi al momento della valutazione dei dati (Tabella 1).

Analisi statistica: le variabili descrittive continue sono espresse con media ± SD e quelle ordinali come percentuale. I dati pre e post trattamento sono stati analizzati con il Wilcoxon test mentre quelli di confronto tra più gruppi sono stati analizzati con il test di Kruskal-Wallis.

Sono stati considerati i livelli di significatività per p < 0.05. Tutte le analisi sono state condotte con SPSS.

## Risultati

Tutti i soggetti esaminati erano in cattivo controllo metabolico con HbA1c 8.8 % ± 0.9, glicemia a digiuno (FPG) 176.6 ± 41.1 mg/dl, peso corporeo 102.9 ± 22 kg, BMI 35.8 ± 4.7 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza addominale (C.V) 119.6 ± 18.2 cm, colesterolo totale (TOT-col) 191 ± 37.7 mg/dl, colesterolo HDL (HDL) 45 ± 12.2 mg/dl, colesterolo LDL (LDL) 107.8 ± 34.2 mg/dl, trigliceridi (TG) 190.5 ± 92.4 mg/dl, pressione arteriosa sistolica (SBP)

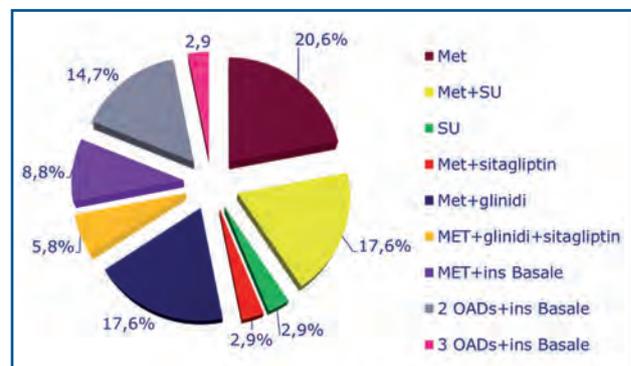
132 ± 13.4 mmHg e pressione arteriosa diastolica (DBP) 80.6 ± 8.1 mmHg (Tabella 1).

I pazienti provenivano da differenti terapie a conferma di una scarsa selezione degli stessi (Figura 1).

Il 50 % dei pazienti ha assunto Liraglutide 1.2 mg die in duplice terapia e nel 44.1% in triplice terapia. Liraglutide al dosaggio di 1.8 mg è stata utilizzata nel 5.8 % dei soggetti associata sia a duplice che a triplice terapia ipoglicemizzante.

In 29 soggetti la Liraglutide è stata associata a metformina, in 13 casi in mono somministrazione ed in 16 casi in duplice associazione con sulfanilurea o glinide o insulina, 1 paziente ha assunto Liraglutide 1.2 mg in associazione a pioglitazone e 2 pazienti in associazione con glinide.

Nel 94.1 % dei pazienti è stato mantenuto il dosaggio di Liraglutide pari a 1.2 mg giornalieri; solo 2 soggetti (5.8 %) hanno assunto Liraglutide 1.8 mg.



**Figura 1.** Terapie precedenti all'associazione con liraglutide.

Al termine dell'osservazione abbiamo registrato una riduzione significativa della HbA1c ( $p < 0,001$ ), della glicemia a digiuno ( $p < 0,001$ ), del peso corporeo ( $p < 0,001$ ), del BMI ( $p < 0,001$ ) e della circonferenza vita ( $p < 0,02$ ).

I migliori risultati in termini di significatività statistica sono stati evidenziati nel follow up a 4 e a 8 mesi (Figura 2).

A 4 mesi dall'inizio del trattamento infatti il 32 % dei pazienti ha raggiunto il target di HbA1c  $< 7\%$ ; lo stesso risultato è stato mantenuto dal 24% dei 21 pazienti valutati a 8 mesi e dal 15% dei 12 pazienti che hanno effettuato il follow up a 12 mesi.

A 4 mesi la terapia con Liraglutide 1.2 mg ha determinato una riduzione media di HbA1c di  $-1,05\% \pm 1,31$  ( $p < 0,001$ ), della glicemia a digiuno (FPG)  $-23,9 \pm 38,2$  mg/dl ( $p < 0,03$ ) del BMI  $-1,21 \text{ kg/m}^2 \pm 1,14$  ( $p < 0,001$ ), del peso corporeo  $-2,7 \text{ kg} \pm 2,9$  ( $p < 0,001$ ), e della circonferenza vita  $-2,5 \text{ cm} \pm 10,6$  ( $p < 0,01$ ). (Tabella 1)

A 8 mesi si confermano i risultati sull'HbA1c raggiunti nel primo follow up (glicata media 7,6 %); la glicemia a digiuno media è pari a 129,2 mg/dl con una ulteriore riduzione rispetto al basale di  $49,7 \text{ mg/dl} \pm 44$ , ( $p < 0,001$ ).

In tale periodo inoltre persiste il decremento del peso corporeo  $-3,4 \text{ Kg} \pm 3,3$  ( $p < 0,001$ ), del BMI  $-1,4 \text{ kg/m}^2 \pm 1,8$  ( $p < 0,001$ ), e della circonferenza vita  $-9,4 \pm 19,1 \text{ cm}$  ( $p < 0,02$ ) rispetto al basale. (Tabella 1)

Il follow up a 12 mesi è stato effettuato in soli 12 pazienti; al momento della registrazione dei dati infatti non tutto il campione esaminato aveva terminato l'anno di trattamento e 4 soggetti erano usciti dal follow up per modifica della terapia o per non compliance.

In questo periodo si è evidenziata una perdita di efficacia sulla riduzione dei valori dell'HbA1c e della glicemia a digiuno; mentre continua l'effetto positivo del trattamento con liraglutide sul peso corporeo ( $94 \pm 22,3 \text{ kg}$ ), sul BMI ( $34,2 \pm 6,44$ ) e sulla circonferenza addominale ( $107,5 \pm 12,4 \text{ cm}$ ) che, anche se solo lievemente, continuano a diminuire. (Tabella 1- Figura 2)

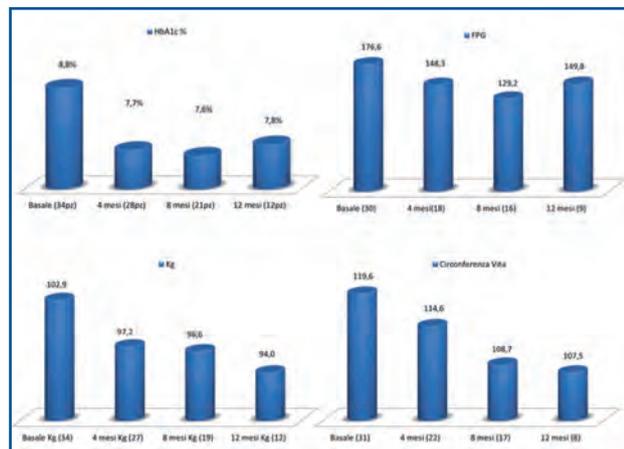


Figura 2. Riduzione dei valori di emoglobina glicosilata (HbA1c %), glicemia a digiuno (FPG mg/dl), peso corporeo (kg) e circonferenza vita (cm) dopo 4, 8 e 12 mesi di trattamento con liraglutide.

Dividendo la popolazione in terzi, a seconda del valore di HbA1c al basale  $< 8,3\%$ ,  $8,4-9,1\%$ ,  $> 9,2\%$ , abbiamo osservato una riduzione della emoglobina glicosilata tanto maggiore quanto più elevato era il valore al basale; questo risultato in linea con i dati della letteratura e a conferma del meccanismo d'azione glucosio dipendente della Liraglutide<sup>(17)</sup> (Figura 3).

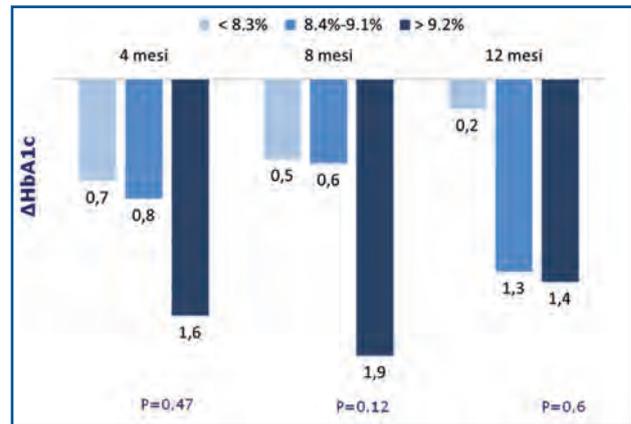


Figura 3. Variazione ( $\Delta$ ) dell'emoglobina glicosilata a 4, 8 e 12 mesi nelle diverse categorie di HbA1c basale.

Oltre agli indicatori richiesti dal monitoraggio AIFA abbiamo valutato nei diversi momenti del follow up anche l'assetto lipidico e la PA; entrambi i parametri hanno mostrato una tendenza alla riduzione anche se non statisticamente significativa. (Tabella 1).

Non abbiamo registrato eventi avversi nè ipoglicemie.

Dall'inizio del trattamento si sono verificati 5 drop out.

In 3 soggetti la sospensione della terapia è stata effettuata per scarsa compliance (rifiuto a proseguire la terapia iniettiva) al 4° e all' 8° mese, in 2 la terapia con Liraglutide è stata sospesa in assenza di un miglioramento del quadro metabolico, in 1 soggetto il trattamento è comunque proseguito per 12 mesi.

## Discussione

Lo scopo della nostra analisi è stato quello di valutare l'efficacia della terapia combinata Liraglutide-ipoglicemizzante orale in una popolazione ambulatoriale non selezionata con l'obiettivo principale di identificare gli eventuali sottogruppi di pazienti che potrebbero ricevere un maggior beneficio dal trattamento medesimo.

Abbiamo quindi stratificato la popolazione esaminata per durata di diabete; valore di HbA1c e BMI al basale oltre che per tipologia di terapia.

Il 44,1 % dei soggetti valutati aveva durata di diabete  $\leq 6$  anni; il 23,5 % fra 6 e 10 anni ed il 32,4 % era affetto da diabete da oltre 10 anni.

Il 35,3 % dei soggetti aveva BMI  $> 37 \text{ kg/m}^2$ ; il 20,6 % fra 34 e  $37 \text{ kg/m}^2$  e nel 44,1 % il BMI era  $\leq 34 \text{ kg/m}^2$  (Figura 4).

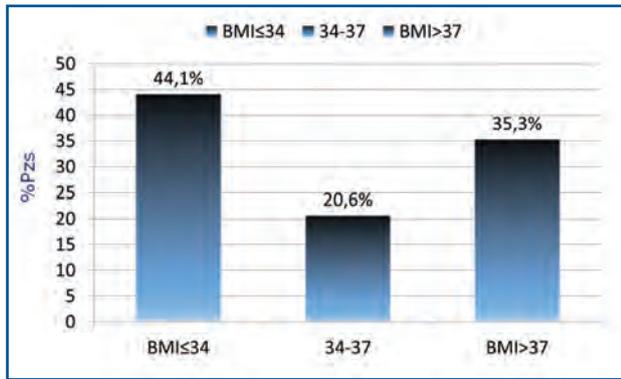


Figura 4. Distribuzione dei pazienti in terzili di BMI al basale.

Per quanto riguarda la riduzione del peso corporeo abbiamo osservato che a 4, 8 e 12 mesi i migliori risultati si sono ottenuti nel gruppo di soggetti con BMI basale < 34 kg/m<sup>2</sup>, nessun decremento ponderale si è mantenuto al controllo a 12 mesi nei soggetti che avevano al basale un BMI > 37 kg/m<sup>2</sup>.

Tale risultato, non del tutto chiaro dal punto di vista fisiopatologico, potrebbe essere ascrivibile non solo all'elevato BMI al basale ma anche allo scarso numero di soggetti valutati al follow up dei 12 mesi oltre che alla tipologia della terapia effettuata (Liraglutide in triplice associazione con metformina e secretagogo).

La durata della malattia è ugualmente un importante parametro da considerare all'inizio del trattamento; il miglior Δ di riduzione della emoglobina glicosilata (HbA1c) e della FPG infatti è stato osservato nei soggetti con durata di malattia inferiore a 10 anni oltre che con BMI < 34 kg/m<sup>2</sup>.

I pazienti in duplice terapia con metformina, (Liraglutide add on a metformina) hanno ottenuto riduzioni di emoglobina glicosilata e peso superiori rispetto ai gruppi in duplice terapia con glinide o a quelli in triplice terapia (Figura 5) a conferma che un trattamento precoce con Liraglutide permette di raggiungere obiettivi più soddisfacenti.

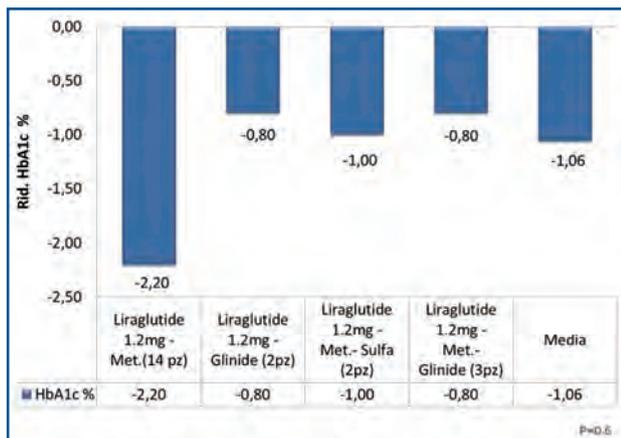


Figura 5. Variazione dell'emoglobina glicosilata a 8 mesi nelle diverse associazioni terapeutiche.

Il diabete tipo 2 è infatti una malattia progressiva che richiede l'intensificazione del trattamento nel tempo per evitare il declino della funzione beta cellulare; è quindi verosimile ipotizzare che i pazienti cui la Liraglutide è stata aggiunta in duplice o in triplice terapia e quindi più tardivamente potessero avere una peggiore funzionalità beta cellulare in quanto da più tempo in non adeguato compenso metabolico.

Al follow up dei 12 mesi il controllo metabolico sembra non migliorare ulteriormente; come già evidenziato il numero dei pazienti valutati è piuttosto esiguo e probabilmente tale da non essere utile per valide inferenze statistiche.

In tale periodo, infatti, la bassa percentuale (15%) di soggetti con HbA1c < 7 %, non è congruente con il differenziale di riduzione della stessa glicata che a 12 mesi presenta valori simili a quelli ottenuti a 4 e 8 mesi nei pazienti con HbA1c basale 8,4 - 9,1 % e soprattutto nel terzile con HbA1c > 9.2 % (rispettivamente - 1.6 % a 4 mesi, - 1,9 % a 8 mesi e - 1,4 % a 12 mesi).

Nello stesso periodo di osservazione la terapia con Liraglutide sembra perdere di efficacia sulla glicemia media a digiuno (FPG media 149.8 ± 52.9 mg) questo malgrado sia ugualmente mantenuto nel tempo il differenziale di riduzione della FPG. (- 23.8 mg/dl dopo 4 mesi (p = 0.03), - 49.7 mg/dl dopo 8 mesi (p = 0.001), -21.3 mg/dl dopo 12 mesi (p= 0.19)).

Non abbiamo osservato eventi avversi, né registrato episodi ipoglicemici nemmeno nei soggetti in cui la Liraglutide è stata somministrata in associazione a secretagoghi.

5 i drop out registrati: 3 soggetti hanno rifiutato di proseguire il trattamento iniettivo; in 2 pazienti la terapia con Liraglutide è stata interrotta per mancato miglioramento del quadro metabolico; in entrambi i casi si è iniziata terapia insulinica, a 8 mesi in un caso e a 12 mesi nell'altro.

## Conclusioni

L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con gli analoghi del GLP-1 sono note ed anche nei nostri pazienti abbiamo documentato come la terapia con Liraglutide porti ad un miglioramento del compenso metabolico con la riduzione di HbA1c, peso, BMI, circonferenza addominale e glicemia a digiuno senza registrare importanti effetti collaterali.

Nella nostra osservazione Liraglutide è stata usata in differenti categorie di pazienti e con differenti tipologie di terapie senza effettuare una "pre" selezione riguardo la durata del diabete, il grado di compenso metabolico, il valore del BMI e/o la tipologia di terapia utilizzata in precedenza.

I risultati clinici sono sostanzialmente adeguati; nella nostra pratica clinica "quotidiana" sono però migliori quelli ottenuti in quei pazienti che all'arruolamento presentavano una durata di malattia diabetica inferiore

a 10 anni, un BMI < 34 kg/m<sup>2</sup> ed erano in terapia con la sola metformina.

La constatazione che l'efficacia e la durata nel tempo della terapia con Liraglutide siano influenzate da una migliore riserva beta cellulare dovrebbero indurre quindi, anche e soprattutto nella pratica clinica abituale, ad abbandonare l'inerzia terapeutica e ad effettuare una precisa fenotipizzazione del paziente candidato ad un determinato trattamento terapeutico per ottenere un miglior risultato anche in termini di costo efficacia.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:493-500, 2005.
2. 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.
3. Hermansen K, Mortensen LS. Body weight changes associated with anti hyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 30: 1127- 42, 2007.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1963-72, 2006.
5. Inzucchi SE, Bergenstal R M, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetes Care* 35: 1364-1379, 2012.
6. Cryer PE Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-948, 2002.
7. Nauck MA Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 124:S3-S18, 2011.
8. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 297:137- 40, 2009.
9. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 6 : 1608-1610, 2007.
10. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. 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*, 26:268-78, 2009.
11. Nauck MA, Frid A, Hermansen K, et al. 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* 3:84-90, 2009.
12. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP- 1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 32:1224- 30, 2009.
13. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. 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 controller trial. *Diabetologia* 52:2046-55, 2009.
14. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39-47, 2009.
15. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, et al. NN2211499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 9:417- 423, 2006.
16. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and body weight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 8:1016-1023, 2005.
17. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, et al. 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* 373:473-81, 2009.

## La struttura circadiana della pressione arteriosa diastolica nel diabete mellito e nell'ipertensione arteriosa essenziale



E. Matteucci, L. Della Bartola, C. Giampietro, C. Consani, O. Giampietro

elena.matteucci@med.unipi.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Parole chiave:** Diabete tipo 1, Diabete tipo 2, Ipertensione essenziale, Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, Ritmo circadiano

**Key words:** Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Essential hypertension, Ambulatory blood pressure monitoring, Circadian rhythm

## Riassunto

*Anomalie del profilo circadiano della pressione arteriosa sono state associate alla patologia cardiovascolare nel diabete mellito. Abbiamo precedentemente osservato che l'acrofase della pressione diastolica (DBP) di pazienti diabetici tipo 1 (T1D) era anticipata rispetto alla norma e tale ecfasia era più pronunciata nei pazienti con minore variabilità della frequenza cardiaca durante deep breathing test. Scopo del lavoro era*

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

a 10 anni, un BMI < 34 kg/m<sup>2</sup> ed erano in terapia con la sola metformina.

La constatazione che l'efficacia e la durata nel tempo della terapia con Liraglutide siano influenzate da una migliore riserva beta cellulare dovrebbero indurre quindi, anche e soprattutto nella pratica clinica abituale, ad abbandonare l'inerzia terapeutica e ad effettuare una precisa fenotipizzazione del paziente candidato ad un determinato trattamento terapeutico per ottenere un miglior risultato anche in termini di costo efficacia.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:493-500, 2005.
2. 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.
3. Hermansen K, Mortensen LS. Body weight changes associated with anti hyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 30: 1127- 42, 2007.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1963-72, 2006.
5. Inzucchi SE, Bergenstal R M, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetes Care* 35: 1364-1379, 2012.
6. Cryer PE Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-948, 2002.
7. Nauck MA Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 124:S3-S18, 2011.
8. Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 297:137- 40, 2009.
9. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 6 : 1608-1610, 2007.
10. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. 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*, 26:268-78, 2009.
11. Nauck MA, Frid A, Hermansen K, et al. 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* 3:84-90, 2009.
12. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP- 1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 32:1224- 30, 2009.
13. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controller trial. *Diabetologia* 52:2046-55, 2009.
14. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39-47, 2009.
15. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, et al. NN2211499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 9:417- 423, 2006.
16. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and body weight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 8:1016-1023, 2005.
17. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, et al. 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* 373:473-81, 2009.

## La struttura circadiana della pressione arteriosa diastolica nel diabete mellito e nell'ipertensione arteriosa essenziale



E. Matteucci, L. Della Bartola, C. Giampietro, C. Consani, O. Giampietro

elena.matteucci@med.unipi.it

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Parole chiave:** Diabete tipo 1, Diabete tipo 2, Ipertensione essenziale, Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, Ritmo circadiano

**Key words:** Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Essential hypertension, Ambulatory blood pressure monitoring, Circadian rhythm

## Riassunto

*Anomalie del profilo circadiano della pressione arteriosa sono state associate alla patologia cardiovascolare nel diabete mellito. Abbiamo precedentemente osservato che l'acrofase della pressione diastolica (DBP) di pazienti diabetici tipo 1 (T1D) era anticipata rispetto alla norma e tale ecfasia era più pronunciata nei pazienti con minore variabilità della frequenza cardiaca durante deep breathing test. Scopo del lavoro era*

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

confrontare le caratteristiche del ritmo circadiano della BP in 4 gruppi di soggetti: controlli sani normotesi (NT), pazienti con T1D e diabete tipo 2 (T2D), pazienti con ipertensione essenziale (HT). Sono stati analizzati retrospettivamente i monitoraggi ambulatoriali 24 ore (ABPM) di 30 NT, 20 T1D, 20 T2D e 20 HT dei quali erano stati dosati contemporaneamente glicemia e HbA1c. I 4 gruppi erano confrontabili per età, sesso e BMI.

Il valore MESOR (midline-estimating statistic of rhythm) della pressione sistolica (SBP) e della DBP erano maggiori nei T1D, T2D e HT. L'ecfasia della DBP era riscontrabile solo nei pazienti diabetici: l'acrofase della DBP era anticipata di 4 ore nei T1D e di 2 ore nei T2D rispetto ai NT. Nell'analisi di regressione multipla, solo HbA1c e acrofase della SBP erano correlate con l'acrofase della DBP.

I soggetti affetti da diabete mellito, sia tipo 1 che tipo 2, presentano un'acrofase della DBP anticipata di 2-4 ore rispetto ai normotesi di controllo e agli ipertesi essenziali. Un'alterazione del ritmo circadiano della DBP, potenziale innesco di eventi cardiovascolari, sembra essere un aspetto distintivo del diabete mellito e correla con l'indice di controllo glicemico dei mesi precedenti.

## Summary

*Abnormal circadian blood pressure patterns have been associated with cardiovascular disease in diabetes mellitus. We have described that the acrophase of diastolic blood pressure (DBP) registered in type 1 diabetes (T1D) patients was significantly earlier than normal and DBP ecphasia was more pronounced in patients with lower heart rate variability during deep breathing. The aim of this study was to compare the circadian rhythm characteristics of BP among different groups: normotensive (NT) control subjects, patients affected by T1D and type 2 diabetes (T2D), and essential hypertensive patients (HT). We retrospectively evaluated ambulatory blood pressure monitoring records in 30 NT, 20 T1D, 20 T2D, 20 HT whose fasting plasma glucose and HbA1c were contemporaneously measured. The four groups were well matched regarding age, gender, and BMI.*

*Systolic blood pressure (SBP) and DBP midline-estimating statistic of rhythm were higher in T1D, T2D, and HT groups. DBP ecphasia was present only in the diabetic individuals: the acrophase of DBP occurred four hours earlier than normal in T1D group, whereas two hours earlier in T2D group. In a multiple regression analysis, only HbA1c and SBP acrophase were statistically significant correlates of DBP acrophase.*

*People with diabetes mellitus, both type 1 and type 2, have their circadian acrophase of DBP occurring 2-4 hours earlier than normotensive and hypertensive subjects. Altered circadian timing of DBP, potential trigger of cardiovascular events, seems to be a distinguishing feature of diabetes mellitus and correlates with the previous 2-3 months of glycemic control.*

## Scopo del lavoro

La pressione arteriosa (blood pressure, BP) presenta fluttuazioni a breve e a lungo termine, che riflettono l'interazione di molteplici fattori comporta-

mentali, ambientali, umorali e neurologici (centrali e riflessi)<sup>(1)</sup>. Le variazioni a breve termine comprendono il ritmo circadiano della BP, caratterizzato da un decremento medio del 10-20% durante il sonno<sup>(1)</sup>. Nei mammiferi, l'orologio circadiano centrale è situato nei nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo anteriore ma oscillatori simili sono stati riscontrati anche in altri tessuti, inclusi i cardiomiociti<sup>(2,3)</sup>. Anomalie del profilo circadiano della BP, esaminate mediante monitoraggio ambulatoriale (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), predicono la prognosi cardiovascolare non solo nel paziente iperteso<sup>(4)</sup> ma anche nel paziente diabetico, nel quale studi di follow up hanno dimostrato che l'ABPM è associata a danno d'organo, predice la prognosi cardiovascolare e precede le complicanze macro e microvascolari del diabete<sup>(5-14)</sup>. In uno studio precedente, abbiamo osservato che l'acrofase della pressione diastolica (DBP) di pazienti diabetici tipo 1 (T1D) era anticipata rispetto alla norma e tale ecfasia era più pronunciata nei pazienti con minore variabilità della frequenza cardiaca durante deep breathing test<sup>(15)</sup>.

Scopo della presente ricerca era individuare le caratteristiche cronobiologiche della curva pressoria circadiana specifiche della patologia diabetica mediante il confronto dei monitoraggi dinamici della pressione arteriosa in 4 gruppi di soggetti: controlli sani normotesi (NT), pazienti con T1D e diabete tipo 2 (T2D), pazienti con ipertensione essenziale (HT).

## Materiali e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i monitoraggi ambulatoriali 24 ore (ABPM) di 270 soggetti, eseguiti con apparecchio automatico oscillometrico (Takeda TM-2430) come già descritto<sup>(15)</sup>. Sono stati esclusi i soggetti che avevano dati clinici incompleti o privi della determinazione contemporanea di glicemia a digiuno (FPG) e HbA1c. Sono stati inclusi i soggetti di età compresa fra 20 e 78 anni che avevano >70% di misurazioni valide nelle 24 ore, in totale 90 soggetti: 30 NT, 20 T1D, 20 T2D e 20 HT. I 4 gruppi erano confrontabili per età, sesso e BMI (Tabella 1). I soggetti normotesi di controllo non stavano assumendo alcuna terapia nè presentavano evidenza clinica di malattia. La percentuale di fumatori non differiva tra i 4 gruppi (17-20%). La durata media del diabete era 29 14 anni nei T1D e 9 8 anni nei T2D. La terapia ipotensiva includeva: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (10 T1D, 14 T2D, 12 HT), calcio antagonisti (3 T1D, 4 T2D, 5 HT), beta bloccanti (2 T1D, 4 T2D, 3 HT), alfa bloccanti (1 T1D, 2 T2D, 1 HT), e/o diuretici (2 T1D, 5 T2D, 5 HT). Quattordici T1D e 4 T2D avevano retinopatia diabetica (background o proliferativa, diagnosticata mediante esame del fundus e fluorangiografia). Un T1D e 1

**Tabella 1** Caratteristiche clinico-biochimiche e risultati del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nei vari gruppi.

Caratteristica	NT	T1D	T2D	HT	P
Sesso (F/M)	17/13	13/7	10/10	10/10	0.678
Età (anni)	55±10	53±7	57±7	54±7	0.230
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26±5	26±4	29±4*	28±4	0.125
FPG (mmol/l)	5.0±0.5	10.8±4.5*	9.0±3.4*	5.4±0.6°#	<0.0001
HbA1c (%)	5.5±0.3	8.7±1.2*	7.2±1.4*°	5.7±0.3°#	<0.0001
SBP MESOR (mmHg)	123±8	136±11*	134±15*	139±13*	<0.0001
SBP Amplitude (mmHg)	9±5	11±4	8±4°	10±5	0.168
SBP Acrophase (hour)	14±4	14±5	13±4	15±4	0.523
DBP MESOR (mmHg)	75±5	76±5	79±7*	83±9*°#	0.0003
DBP Amplitude (mmHg)	7±4	6±4	6±2	7±3	0.265
DBP Acrophase (hour)	14±3	10±4*	12±4*	14±2°#	0.0002

Dati espressi come media±DS e confrontati mediante ANOVA. NT, soggetti sani di controllo; T1D, pazienti con diabete tipo 1; T2D, pazienti con diabete tipo 2; HT, ipertesi essenziali; BMI, indice di massa corporea; FPG, glicemia a digiuno; SBP, pressione sistolica; DBP, pressione diastolica; MESOR, midline-estimating statistic of rhythm. \* P < 0.05 vs controlli sani; ° P < 0.05 vs T1D; # P < 0.05 vs T2D.

T2D avevano microalbuminuria persistente, mentre 3 T1D e 2 T2D avevano macroalbuminuria (tutti con creatininemia < 133 µmol/l). Riguardo alla presenza di neuropatia autonoma non è stato possibile inserire dati in merito per la non confrontabilità dei gruppi esaminati. Infatti, mentre la neuropatia diabetica era diagnosticata nel 25% dei T1D e nello 0% dei NT, la batteria completa delle indagini neurofisiologiche non era disponibile nei T2D molti dei quali, per motivi di età e patologie associate, non erano riusciti a completarla. Questo bias non permetteva un corretto confronto statistico. L'accuratezza della registrazione ABPM era confermata dalla misurazione iniziale della BP mediante metodo auscultatorio. I pazienti registravano su un diario l'orario della sveglia e i periodi di riposo diurno e notturno. L'analisi statistica è stata eseguita mediante Aabel 3 (Gigawiz, Oklahoma City, Oklahoma, USA): i risultati sono espressi come mean±SD; il confronto statistico ha impiegato chi-square test, ANOVA o Kruskal-Wallis tests; la correlazione tra le variabili è stata valutata mediante Pearson's correlation coefficient o Spearman's rho; i predittori indipendenti delle variabili di interesse sono stati determinati mediante analisi di regressione multipla.

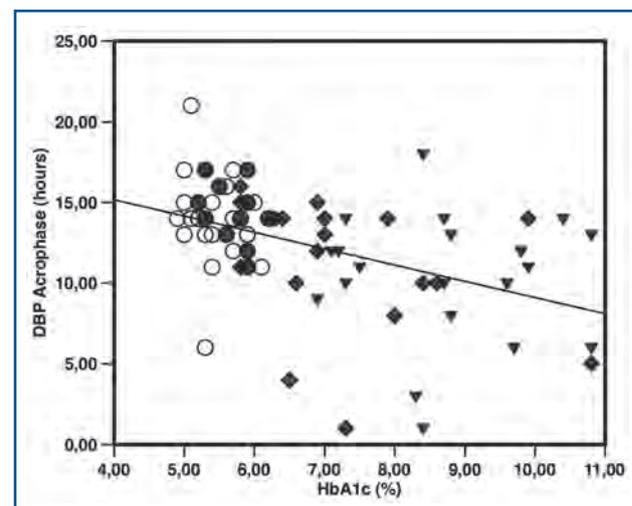
## Risultati

I pazienti con T1D e T2D avevano valori di FPG significativamente maggiori di NT e HT: i livelli maggiori di HbA1c erano riscontrati nei T1D (Tabella 1).

Il valore MESOR (midline-estimating statistic of

rhythm) della pressione sistolica (SBP) e della DBP erano maggiori nei T1D, T2D e HT. L'ecfasia della DBP era riscontrabile solo nei pazienti diabetici: l'acrofase della DBP era anticipata di 4 ore nei T1D e di 2 ore nei T2D rispetto ai NT.

Nell'analisi bivariata, l'acrofase della DBP correlava negativamente con HbA1c (r=0.46, p<0.0001, Figura 1) e FPG (r=0.30, p<0.01), e positivamente con l'acrofase della SBP (r=0.31, p<0.01) e l'ampiezza della DBP (DBP amplitude, r=0.21, p<0.05)



**Figura 1.** Retta di regressione della variabile dipendente DBP acrophase (hours) al variare della variabile esplicativa HbA1c (%) nei 4 gruppi di soggetti: NT (cerchio vuoto), T1D (triangolo capovolto pieno), T2D (rombo pieno), HT (cerchio pieno).

Nell'analisi di regressione multipla, solo HbA1c (beta coefficient = -1.1,  $p < 0.0001$ ) e acrofase della SBP (beta coefficient = 0.31,  $p < 0.01$ ) erano correlate con l'acrofase della DBP ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.0001$ ).

## Conclusioni

I soggetti affetti da diabete mellito, sia tipo 1 che tipo 2, presentano un'acrofase della DBP anticipata di 2-4 ore rispetto ai normotesi di controllo e agli ipertesi essenziali. Un'alterazione del ritmo circadiano della DBP, potenziale innesco di eventi cardiovascolari, sembra essere un aspetto distintivo del diabete mellito e correla con l'indice di controllo glicemico dei 2-3 mesi precedenti, espresso dai livelli di HbA1c. È improbabile che la terapia farmacologica in corso spieghi lo spostamento di fase osservato perché: 1) la percentuale di pazienti in terapia ipotensiva era simile fra T1D, T2D e HT e 2) l'analisi cosinor ha generalmente dimostrato la preservazione del ritmo circadiano nei pazienti in terapia ipotensiva<sup>(16,17)</sup>. L'elevazione dei valori pressori nei soggetti diabetici può essere il ragionevole risultato dell'effetto cumulativo di molteplici fattori, come suggerito dai modelli animali<sup>(18)</sup>. Al contrario, non c'è ragione di pensare che alterazioni della viscoelasticità e/o della rigidità del sistema circolatorio (secondarie alle modificazioni post-translazionali delle proteine strutturali) possano di per sé spiegare questo spostamento di fase della DBP. Sembra più probabile che fattori circadiani contribuiscano all'alterazione del profilo giorno/notte che abbiamo osservato. A tale riguardo, è da notare che 1) l'iperglicemia inibisce l'espressione di *Per1* e *Per2* nei fibroblasti coltivati<sup>(19)</sup> e il fenomeno della protein O-GlcNAcylation riduce i livelli della proteina *Per2*, induce l'espressione del gene *bmal1* e induce cambiamenti di fase del ritmo circadiano del nucleo soprachiasmatico<sup>(20)</sup>.

Per comprendere le ragioni dell'alterata struttura circadiana della DBP nel diabete mellito, sono necessari altri studi che analizzino contemporaneamente i ritmi circadiani di molteplici parametri (quali la reattività simpato-vagale, l'aggregabilità piastrinica, la viscosità ematica, l'attività reninica plasmatica ecc.) alla ricerca di correlazioni fra predittori e la variabile cronobiologica in esame.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* 14:421-31, 2012.
2. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 57:249-56, 2011.
3. Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circ Res* 106:647-58, 2010.
4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31:1281-357, 2013.
5. Mannucci E, Lambertucci L, Monami M et al. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 22:172-5, 2006.
6. Bouhanick B, Bongard V, Amar J et al. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab* 34:560-7, 2008.
7. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 21:443-50, 2008.
8. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 22:46-51, 2009.
9. Eguchi K. Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes and obesity – a review. *Int J Hypertens* 2011:954757, 2011.
10. Guntzsch Z, Saraví FD, Reynolds EA et al. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 17: 157-64, 2002.
11. Lengyel Z, Rosivall L, Németh C et al. Diurnal blood pressure pattern may predict the increase of urinary albumin excretion in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 62:159-67, 2003.
12. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 52: 1173-81, 2009.
13. Rodrigues TC, Canani LH, Viatroski RS et al. Masked hypertension, nocturnal blood pressure and retinopathy in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 87:240-5, 2010.
14. Matteucci E, Giampietro O. Circadian rhythm pressure in diabetes mellitus: evidence, mechanisms and implications. *Curr Diabetes Rev* 8:355-61, 2012.
15. Matteucci E, Consani C, Masoni MC et al. Circadian blood pressure variability in type 1 diabetes subjects and their nondiabetic sibs - influence of erythrocyte electron transfer. *Cardiovasc Diabetol* 9:61, 2010.
16. Munakata M, Imai Y, Hashimoto J et al. The influence of antihypertensive agents on circadian rhythms of blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. *Tohoku J Exp Med* 166:217-27, 1992.
17. Germanò G, Federico L, Angotti S et al. Analysis of blood pressure rhythms for drug efficacy evaluation. *Ann N Y Acad Sci* 783:254-62, 1996.
18. Radovits T, Korkmaz S, Loganathan S et al. Comparative investigation of the left ventricular pressure-volume relationship in rat models of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297:H125-33, 2009.
19. Hirota T, Okano T, Kokame K et al. Glucose down-regulates *Per1* and *Per2* mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem* 277:44244-51, 2002.
20. Durgan DJ, Pat BM, Laczy B et al. O-GlcNAcylation: a novel post-translational modification linking myocardial metabolism and the cardiomyocyte circadian clock. *J Biol Chem* 286:44606-19, 2011.

## Utilizzo combinato di analoghi insulinici e liraglutide: esperienza clinica



R.G. Guarnieri, L. Pagano, F. Travaglino

francotravaglino@alice.it

SSD Diabetologia ASL Biella

**Parole chiave:** Liraglutide, Terapia insulinica, Terapia combinata

**Key words:** Liraglutide, Insulin therapy, Combination therapy

### Riassunto

Più del 20% dei Pazienti affetti da DM tipo 2 sono attualmente trattati con terapia insulinica, con risultati insoddisfacenti su compenso e peso. La terapia combinata insulina e analoghi recettoriali del GLP-1 può essere un approccio alternativo interessante.

**Scopo del lavoro.** Valutare in un contesto di "real life" gli effetti del trattamento con Liraglutide alla dose di 1.2 mg per 16-20 settimane, aggiunto in sostituzione o in alternativa al trattamento con analogo insulinico prandiale, in Paz. con DM 2 in scarso compenso.

**Metodi.** Casistica: 26 Pazienti (42% M), età 62.5 anni ( $\pm 9.3$ ), durata diabete 13.2 anni ( $\pm 6.3$ ), HbA1c 8.6% ( $\pm 1.7$ ), BMI 37 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 6.8$ ), trattati con insulina basale (detemir o glargine) dose media 0.3 UI/Kg/die, analogo rapido (76%) a dose di 0.37 UI/Kg/die +/- ipoglicemizzanti orali. Intervento: inserimento in terapia di Liraglutide a 1.2 mg e sospensione dell'analogo insulinico rapido. Analisi: retrospettiva dei record della cartella ambulatoriale.

**Risultati.** L'HbA1c e la glicemia a digiuno non sono variati in modo significativo, sono diminuiti significativamente il peso (-4.6 Kg  $\pm 4.2$ ) il BMI (-1.7 kg/m<sup>2</sup>  $\pm 1.5$ ) la circonferenza vita (-3 cm  $\pm 3$ ), il colesterolo totale (-45mg/dl  $\pm 58$ ) LDL (-45mg/dl  $\pm 50$ ), variazioni non significative di trigliceridi e pressione arteriosa. In 5 Pazienti (non responder) si sono avuti un aumento della glicata > 0.5% o un incremento di peso con diminuzione della glicata inferiore a 0.5%. Non si sono verificati episodi ipoglicemici gravi.

**Conclusioni.** L'utilizzo di Liraglutide a 1.2 mg/die, in sostituzione dell'insulinizzazione prandiale, in Pazienti con DM 2 obesi in scarso compenso, è possibile e comporta miglioramento del peso, del giro vita, della colesterolemia, con una percentuale di non responders inferiore al 20% a 16 settimane.

### Summary

More than 20% of patients suffering from type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) are currently treated with insulin therapy, but with unsatisfactory results on glycaemic control and weight. Combination therapy with insulin and GLP-1 receptor agonists may be an intriguing option.

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

**Aim.** The aim of this study was to evaluate, in a "real life" context, the effects of Liraglutide 1.2 mg in a treatment for 16-20 weeks of T2DM poorly compensated patients, added in place of, or as an alternative of, prandial insulin analogue.

**Methods.** 26 consecutive patients were enrolled (42% M), age 62.5 years ( $\pm 9.3$ ), diabetes duration 13.2 years ( $\pm 6.3$ ), HbA1c 8.6% ( $\pm 1.7$ ), BMI 37 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 6.8$ ), treated with basal insulin (glargine or detemir) mean dose 0.3 IU / kg / day, almost all with insulin rapid analogue (76%) at dose 0.37 IU / kg / day, with or without OHA. Intervention: add-on therapy of Liraglutide 1.2 mg while insulin rapid analogue was held. Analysis: retrospective of medical records.

**Results.** HbA1c and fasting blood glucose did not change significantly during the observational period, but weight (-4.6  $\pm 4.2$  kg), BMI (-1.7  $\pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup>) and waist circumference (cm -3  $\pm 3$ ) decreased significantly as well as total cholesterol (-45mg/dl  $\pm 58$ ) and LDL (-45mg/dl  $\pm 50$ ). We observed non-significant changes in triglyceride and blood pressure levels. 5 patients (we can define them "non-responders") have shown an increase in HbA1c > 0.5%, or a weight increase with decrease in HbA1c less than 0.5%. There were no severe hypoglycaemic events.

**Conclusions.** Use of Liraglutide 1.2 mg / day, replacing prandial insulin administration in T2DM obese patients with poorly glycaemic control, is possible and safe, and leads to improvement of weight, waist circumference and cholesterol, with a percentage of non-responders less than 20% at 16 weeks.

### Introduzione

La percentuale di Soggetti affetti da Diabete tipo 2 trattati con insulina (da sola od associata con ipoglicemizzanti orali) è del 27.7%, nei dati degli Annali AMD 2012 (+10% rispetto alla percentuale rilevata nel 2004), ma nello stesso gruppo, ben il 25.6% hanno una HbA1c > 9.0%. In un sottogruppo di Pazienti, spesso obesi, insulino resistenti e con scarsissima compliance dietetica è evidente un razionale fisiopatologico all'associazione di insulina basale (più eventuali dosi prandiali) con gli analoghi recettoriali del GLP-1. Tali presupposti, sono stati recentemente rivisti, insieme alle evidenze della letteratura<sup>(1)</sup>. I lavori sperimentali non sono ancora abbondanti e si riferiscono a schemi e casistiche disomogenee e riguardano sia Exenatide<sup>(5-8)</sup> che Liraglutide<sup>(2-4,9,10)</sup>.

L'analogo del GLP-1 Liraglutide è stato approvato nel Settembre del 2010 con l'indicazione "terapia del DMT2 dopo il fallimento con metformina e/o SU". La possibilità di monosomministrazione giornaliera e la modulabilità del dosaggio rendono questa molecola particolarmente interessante anche nel gruppo di Pazienti già insulino trattati con risultati insoddisfacenti.

Di fatto, in molti centri questo utilizzo è già iniziato, come è evidente da una recente valutazione dell'impiego di Liraglutide in una struttura diabetologica della Liguria<sup>(11)</sup>, in cui l'associazione insulina e Liraglutide riguardava il 20% (su 205 totali) dei trattati con questo analogo del GLP-1.

## Scopo del lavoro

Lo scopo del nostro lavoro è stata la valutazione in un contesto di "real life" degli effetti della terapia con Liraglutide nei pazienti con Diabete Tipo 2, elevato BMI e in marcato scompenso glicometabolico nonostante adeguate dosi insuliniche, nei quali questo analogo del GLP-1 umano veniva aggiunto in sostituzione o in alternativa al trattamento con analogo insulinico prandiale

## Materiali e metodi

- Sono stati valutati 26 pazienti consecutivi di razza caucasica (uomini nel 42% dei casi, età media 62,5 anni  $\pm 9,3$ ) tutti in terapia insulinica con analogo basale (dose media 29,9 U pari a 0,3 U/kg/die, mediana sovrapponibile alla media, moda 40 U)  $\pm$  analogo rapido (dose media 0,37 U/kg/die)  $\pm$  OHA. Il 76% dei soggetti utilizzava ai pasti un analogo rapido dell'insulina; in due casi era presente una combinazione di analogo rapido semplice e analogo premiscelato. La durata media del Diabete tipo 2 di questi Pazienti era di 13,2 anni ( $\pm 6,3$ )  
20 Pazienti utilizzavano al basale la Metformina (dose media 1970 mg), in 5 casi era presente una SU o Repaglinide, 2 Pazienti utilizzavano il Pioglitazone, in 4 casi era presente anche l'Acarbosio.
- L'analogo del GLP-1 umano Liraglutide è stato inserito nel piano terapeutico di questi pazienti in sostituzione dell'insulinizzazione prandiale o in alternativa alla stessa, secondo indicazione da scheda tecnica (dose iniziale 0,6 mg e successivo passaggio al dosaggio di 1,2 mg).
- Alla successiva visita di controllo (4-5 mesi dopo) è stata osservata la variazione dei parametri ematochimici e morfologici.

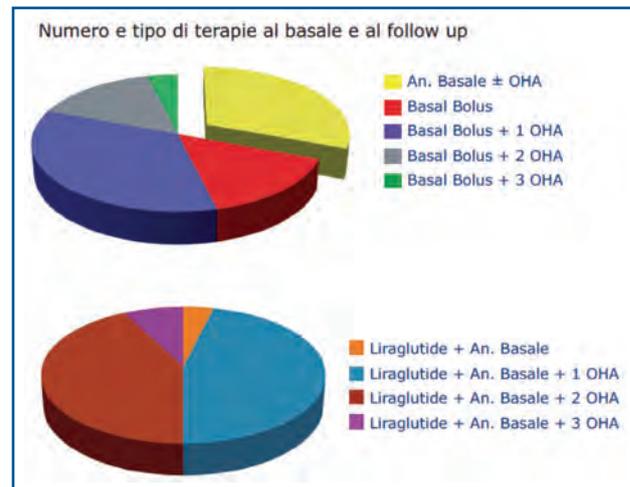


Figura 1. Variazioni terapeutiche pre e post trattamento con Liraglutide.

## Risultati

L'inserimento di Liraglutide nel piano terapeutico dei pazienti con DMT2 comporta inevitabilmente un riassetto anche delle terapie concomitanti (Figura 1). Al follow up, un numero maggiore di pazienti ha utilizzato la Metformina (23/26) e il dosaggio è stato ottimizzato (+247 mg) e, mentre la dose di analogo basale dell'insulina veniva generalmente confermata (+0,4 U), l'analogo rapido dell'insulina era sospeso (-36,5 U). In qualche caso veniva inserito un ulteriore secretagogo (al follow up 14 pazienti su 26 osservati).

La variazione complessiva dei parametri clinici è riassunta nella tabella 1: in particolare, come prevedibile, la variazione dei parametri glicometabolici è stata modesta ( $\Delta$  HbA<sub>1c</sub> -0,37%  $\pm$  1,9 p = 0,36 ;  $\Delta$  FPG -11,7 mg/dl  $\pm$  71,3 p = 0,42). I pazienti hanno però benefi-

Tabella 1. Parametri glicemici e extra pancreatici dei pazienti al basale e al follow up.

	Basale ( $\pm$ DS)	Follow-up 4 mesi ( $\pm$ DS)	Delta ( $\pm$ DS)	p-value
HbA1c (%)	8,6 (1,7)	8,3 (1,4)	- 0,37 (1,9)	0,36
FPG (mg/dL)	166,9 (47,5)	156,5 (54,6)	-11,7 (71,3)	0,42
Peso corporeo (Kg)	100 (18,6)	95,4 (18,2)	- 4,6 (4,2)	< 0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	37 (6,8)	35,3 (6,7)	-1,7 (1,5)	< 0,001
Circonferenza vita (cm)	120,3 (9)	115,6 (8,9)	- 3 (3)	< 0,001
Colesterolo Totale (mg/dL)	183,9 (48)	153,4 (24)	- 45,3 (57,9)	0,03
Colesterolo HDL (mg/dL)	50,4 (10,6)	45,9 (8)	- 2,5 (6,1)	0,21
Colesterolo LDL (mg/dL)	103 (48,6)	66,4 (22,2)	- 44,7 (50,4)	0,01
Trigliceridi (mg/dL)	161,2 (125,4)	205,2 (140)	10,2 (58,6)	0,58
Pressione sistolica (mmHg)	148,8 (17,4)	147 (18,6)	- 2,45 (18,2)	0,53
Pressione diastolica (mmHg)	81,9 (10)	84,5 (10,2)	1,95 (12,1)	0,46

ciato di un significativo calo ponderale ( $\Delta$  peso - 4,6 kg  $\pm$  4,2 p < 0,001), avvalorato dalla diminuzione di BMI (-1,7 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  1,5 p < 0,001) e CV (- 3 cm  $\pm$  3 p < 0,001).

Parte del quadro lipidico dei pazienti è migliorato significativamente dopo l'inserimento di Liraglutide (Colesterolo Totale - 45,3 mg/dl  $\pm$  57,9 p = 0,03 e Colesterolo LDL mg/dl - 44,7  $\pm$  50,4 p < 0,01), mentre variazioni non significative sono state osservate su HDL e Trigliceridi e su PAS e PAD.

In 5 Pazienti (non responder) si sono avuti un aumento della glicata > 0.5% o un incremento di peso con diminuzione della glicata inferiore a 0.5%. Non si sono verificati episodi ipoglicemici gravi.

## Discussione

Data la scarsità, per ora, di dati di letteratura, in contrasto con un uso che sembra già, di fatto, entrato nelle attitudini prescrittive della diabetologia pratica, abbiamo ritenuto utile presentare questi dati. Il loro evidente limite, oltre alla numerosità, sta nella natura osservazionale dei dati, e nel breve periodo di follow up, che andrà sicuramente ampliato.

I risultati ottenuti, peraltro, concordano con gli studi di intervento i citati in bibliografia<sup>(3,4)</sup> in cui la caratteristica rilevante dei Pazienti era l'obesità addominale (3) e l'elevata richiesta insulinica (4); nei nostri Pazienti responder (piu' dell'80%) si è ottenuta una riduzione del dosaggio insulinico in media di 36.5 UI, nei lavori citati la riduzione è stata di 27.2 UI (3) e di 43 UI (4), con analogo riduzione del peso (-4.6 Kg nella nostra casistica e -5.7 e -5.1 Kg nei lavori alle voci 3 e 4), mentre la media della HbA1c non migliorava nei nostri dati, contro una variazione di -1.4% nel (4) e nessuna variazione tra i due gruppi (liraglutide vs. intensificazione della terapia insulinica) nel lavoro al n.3.

Il miglioramento del quadro lipidico, che conferma dati presenti in altre casistiche, del peso e della circonferenza vita, se sostenuto nel tempo, potrebbe comportare una riduzione del teorico rischio cardiovascolare.

Nella nostra osservazione non è stata rilevata la qualità di vita dei pazienti mediante uno specifico questionario, tuttavia il decremento di peso corporeo e il dimezzarsi del numero di iniezioni quotidiane sono stati generalmente apprezzati dai nostri assistiti. Unico effetto collaterale frequente la nausea che non ha peraltro portato alla sospensione del trattamento sino al controllo a 4 mesi.

Infine, poiché questi risultati sono stati ottenuti, per tutti i pazienti, con il dosaggio di 1,2 mg di Liraglutide, è ipotizzabile che un ulteriore incremento della dose di questo farmaco fino a 1,8 mg possa determinare un ulteriore miglioramento dei parametri clinici osservati.

## Conclusioni

L'utilizzo di liraglutide a 1.2 mg/die associata all'insulina basale (ed altri eventuali ipoglicemizanti orali), in sostituzione od in alternativa all'insulinizzazione prandiale, in Pazienti con Diabete Tipo 2 obesi in scarso compenso, è possibile e comporta miglioramento del peso, del giro vita, della colesterolemia, con una percentuale di non responders inferiore al 20% a 16 settimane, senza ipoglicemie gravi o eventi avversi significativi.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Holst JJ, Vilsbøll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15:3-14, 2013.
2. Morrow L, Hompesch M, Chatterjee D. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 75-80, 2011.
3. Li C, Li J, Zhang Q, Li L, Chen R. Efficacy and safety comparison between Liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovascular Diabetology*, 11:142, 2012.
4. Lane W, Weinrib S, Rappaport J. The Effect of Liraglutide Added to U-500 Insulin in Patients with Type 2 Diabetes and High Insulin Requirements. *Diab Technol & Therap* 13(5):592-595, 2011.
5. Thong K, Jose B, Sukumar N. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 703-710, 2011.
6. Riddle M, Ahmann A, Basu A. Metformin+exenatide+basal insulin vs metformin+placebo+basal insulin: reaching A1c <6.5% without weight-gain or serious hypoglycaemia. *Diabetes (Abstract 18-LB)*, 2010.
7. Blevins TC, Arakaki RF, Liljenquist DR. Once-daily basal insulin added to oral antihyperglycemic medications (OAMs) and exenatide (Ex) improves glycemic control in patients (Pts) with type 2 diabetes (T2D). *Diabetes (Abstract 19-LB)*, 2012.
8. Arakaki RF, Blevins TC, Liljenquist DR. Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia. (Abstract 979)*, 2010.
9. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diab Care* 35(7): 1446-1454, 2012.
10. Bain SC, DeVries JH, Seufert J. Adding insulin detemir (IDet) to liraglutide and metformin improves glycaemic controls with sustained weight reduction and low hypoglycaemia rate: 52 week results. *Diabetologia (Abstract 73)*, 2011.
11. Ponziani P. Long term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinologica* 38(1):103-112, 2013.

## Pioglitazone in terapia add-on a metformina e inibitori dei DPP-4 nel diabete mellito tipo 2: casistica personale

P. Marrino<sup>1</sup>, V. Manicardi<sup>2</sup>



marrinop@ausl.re.it

<sup>1</sup> Struttura Operativa Semplice di Diabetologia, AUSL Reggio Emilia; <sup>2</sup> Unità internistica Multidisciplinare Montecchio e Diabetologia di Reggio Emilia, Ausl di Reggio Emilia

**Parole chiave:** TZD, Metformina, Gliptine, T2DM, Insulino-Sensibilizzanti

**Key words:** TZDs, Metformin, Gliptin, T2DM, Insulin-Sensitizers

### Riassunto

Negli Standard di Cura AMD-SID per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (T2DM), così come nel Consensus ADA/EASD e IDF il target per HbA1c è <7%, da raggiungere evitando le ipoglicemie.

**Scopo dello studio.** Valutare efficacia e sicurezza della tripla associazione add-on di Pioglitazone a Metformina e Gliptine.

**Materiali e metodi.** Sono stati esaminati 23 pazienti consecutivi in cattivo compenso, in trattamento con metformina e gliptine, (10 F e 13 M, 14 italiani, 9 migranti) di età media (+DS) 59+8,9 anni, durata diabete 7,7 +5,3 anni, BMI 28,9 + 4,4 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 10,9+1,7% e peso 82+14,2 kg. Pioglitazone è stato aggiunto a Metformina e Gliptine per migliorare il compenso metabolico.

**Risultati.** Dopo 13,4+6,4 mesi di trattamento HbA1c si era ridotta significativamente a 7,0% +0,6 con una dose media di pioglitazone di 15,3 +3,5 mg/die (range 7,5-30mg) con una riduzione di peso di -0,75+2,7kg; lo score Q (qualità della cura) era 36,9+4,6. Nessun paziente aveva lamentato ipoglicemie sintomatiche.

**Conclusioni.** Questa esperienza, sebbene su di un piccolo numero di soggetti, evidenzia l'efficacia e la sicurezza della tripla associazione di pioglitazone, metformina e gliptine con effetti avversi come edema maculare, fratture e sintomi di neuropatia, virtualmente assenti. In base ai risultati ottenuti, riteniamo la tripla associazione vantaggiosa anche in termini economici, sia per la riduzione della necessità di autocontrollo glicemico, sia per la mancanza stessa di episodi di ipoglicemia.

### Summary

In Standard Care AMD-SID for type 2 diabetes (T2DM) treatment, as in ADA/EASD and IDF Consensus, the target for HbA1c is <7% to be reached in order to avoid hypoglycaemias.

**Aim of the study.** To value efficacy and safety of the triple association add-on of pioglitazone to Metformin and Gliptine.

**Materials and methods.** 23 consecutive patients insufficiently controlled, treated with metformin and gliptine (10 F

and 13 M, 14 Italians and 9 migrants), age means (+DS) 59 years +8,95; duration of diabetes 7,7+5,3 years; BMI 28,9 + 4,4 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 10,9+1,7% and weight 82+14,2 kg. Pioglitazone has been added-on to Metformin and Gliptine to improve metabolic control.

**Results.** After 13,4 + 6,4 months of treatment, HbA1c resulted significantly reduced to 7,01% +0,6, with a dose of pioglitazone of 15,3+ 3,5 mg/die (range 7,5-30mg), with a weight reduction of -0,75 kg. + 2,7; the Q score (quality of diabetes care) was 36,9+4,6. No patient complained symptomatic hypoglycaemias.

**Conclusions.** This experience, even involving a small number of subjects, gives evidence for the efficacy and safety of the triple association of pioglitazone, Metformin and Gliptine, with adverse effects like macular oedema, fractures and neuropathic symptoms virtually absent. According to the results obtained, we consider the triple association advantageous also in economical terms, as both the reduction of the need of glycaemic automonitoring and the absence itself of hypoglycaemic episodes.

### Introduzione

Il razionale della terapia combinata di "insulin sensitizers" come metformina (Met) e gliptazoni con un inibitore della dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4i) è stato già descritto in letteratura ed è basato sia sul potenziamento dell'azione sull'insulino-resistenza periferica - tipica del diabete Tipo 2 (T2DM) - sia per l'induzione di una più abbondante secrezione insulinica postprandiale che per la contemporanea inibizione della secrezione di glucagone<sup>(1)</sup>. Tale terapia è prevista dagli Standard Italiani di Cura per il Diabete, AMD-SID<sup>(2)</sup>, così come dalla Consensus ADA/ EASD<sup>(3)</sup> e dall'IDF sull'iperglicemia post-prandiale<sup>(4)</sup>.

La terapia combinata produce un sostanziale ed additivo miglioramento del controllo glicemico grazie al meccanismo d'azione complementare dei farmaci utilizzati<sup>(5)</sup>.

In corso di cattivo controllo metabolico, l'aumentata formazione ed accumulo di prodotti di glicazione avanzata (AGEs) è noto giocare un ruolo di rilievo nella patogenesi delle complicanze diabetiche ed il pioglitazone (Pio) e la metformina sono descritti come potenti inibitori della glicazione e della formazione di AGE<sup>(6)</sup>. Pertanto possono essere associati utilmente per ridurre il rischio cardiovascolare. Anche i risultati sperimentali degli inibitori del DPP-4 sui recettori cardiaci offrono motivi interessanti per aggiungere questa classe di farmaci a Metformina e pioglitazone.

Inoltre la terapia combinata è interessante per il basso rischio di ipoglicemie, la possibile capacità di preservare la funzione beta cellulare, l'aumento dell'effetto incretinico e l'azione anti-aterogena.

### Scopo del lavoro

Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di Pio in tripla terapia in pazienti diabetici Tipo 2 già trattati con Met e DPP-4i e non a target con il controllo metabolico.

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

## Casistica e metodi

Sono stati arruolati 23 pazienti ambulatoriali consecutivi in cattivo controllo metabolico, sebbene in terapia con Metformina e un DPP-4i; 10 erano F e 13 M, 14 italiani, 9 migranti, di età media 59+8,9 anni, con durata media di diabete di 7,7+5,3 anni, BMI 28,9+4,4 kg/m<sup>2</sup> (Tabella 1). Le dosi di Metformina utilizzate sono espresse nella tabella 1. A tutti è stato aggiunto un DPP4: sitagliptin in 22 pazienti e Vildagliptin in un paziente su 23.

Nessuno dei soggetti arruolati aveva presentato episodi di scompenso cardiaco, disfunzione diastolica, cardiopatia dilatativa, insufficienza epatica o renale, diatesi allergica.

Come terzo step della terapia è stato aggiunto il Pioglitazone ed è stato valutato l'andamento del compenso metabolico, del peso corporeo, la tollerabilità individuale dei farmaci e l'eventuale comparsa di eventi avversi, come descritto dalle rispettive schede tecniche. A tale scopo tutti i soggetti in studio sono stati sottoposti a valutazione clinica complessiva e di laboratorio ad inizio e fine trattamento, durato oltre 12 mesi. Particolare attenzione è stata posta all'esame del fondo oculare (per ricerca di eventuale edema maculare) e all'esame neurologico o all'insorgenza di parestesie o dolore riferiti spontaneamente dai soggetti.

I risultati sono espressi come Media + DS ed i parametri sono stati confrontati con *t* test di Student per dati appaiati. Il valore minimo di significatività statistica considerato è stato per  $p < 0,05$ . Nella selezione dei pazienti sono stati rispettati i principi etici della dichiarazione di Helsinki.

## Risultati

Le caratteristiche salienti della casistica sono descritte nella tabella 1. I dosaggi di metformina e pioglitazone utilizzati sono espressi in tabella 1.

La gliptina aggiunta in terapia alla metformina è stata: sitagliptin 100 mg in 22/23 pazienti, e vildagliptin 50 mg x 2/die in un paziente.

L'HbA1c media prima dell'inizio della triplice terapia era di 8,34% +0,97 e dopo 13,4 + 6,4 mesi di trattamento ha raggiunto un valore di 7,01% +0,59 ( $p < 0,05$ ) con una dose media di pioglitazone di 15,3+3,5 mg/die (range 7,5 – 30).

Più analiticamente, anche se complessivamente i soggetti studiati hanno fatto registrare un miglioramento dei valori di HbA1c, il target < 7% è stato raggiunto da 13/23 pazienti (56,5%), mentre altri 5/23 (21,7%) avevano raggiunto un valore compreso tra 7 e 7,5%.

Il peso corporeo ha fatto registrare un andamento variabile. Infatti in 1 solo soggetto non vi è stata variazione, in 7 soggetti vi è stato un aumento medio di 5,57 kg (range 1-7 kg) ed in 16 soggetti una riduzione media di 4,47 kg (range 1-10 kg).

La metformina è stata utilizzata in dosi di 3 gr/die, superiori a quelle usualmente utilizzate, in 13 soggetti, mentre in soli 3 pazienti la dose è stata mantenuta a 500 mg/die per parziale intolleranza gastro-intestinale.

Non sono stati registrati effetti collaterali come edema maculare, disturbi neurologici, fratture patologiche o disturbi vescicali. Solo un soggetto presentava parestesie, per altro preesistenti al triplice trattamento.

Dopo l'aggiunta in terapia del Pioglitazone è stato inoltre valutato lo score Q (QuED-Study), come indicatore validato della qualità delle cure<sup>(8)</sup>, ottenendo il punteggio medio di 36,9+4,6. Tale valore è di tutto rispetto se comparato al punteggio ottenuto da 65 Centri di Diabetologia italiani partecipanti allo studio Quasar (range da 16,5 +7,5 a 29,1 + 6,3)<sup>(9)</sup>.

## Discussione

L'associazione terapeutica oggetto di questa analisi è descritta negli Standard Italiani di Cura per il Diabete 2010, a cura di AMD e SID<sup>(2)</sup>, così come nella Consensus ADA/EASD<sup>(3)</sup> e nel documento tecnico IDF sull'iperglicemia post-prandiale<sup>(4)</sup>.

I dati da noi osservati dopo aggiunta di pioglitazone in questa piccola serie di pazienti diabetici tipo 2, scompensati e già trattati con Metformina e un inibitore dei DPP-4, in triplice associazione, è risultata vantaggiosa perché ha consentito di raggiungere un miglior target terapeutico in tutti i soggetti studiati, sebbene di entità differente, come evidenziato dall'analisi dettagliata in tabella 1 di due differenti target raggiunti: HbA1c < 7% (56,5 % dei casi) o compreso tra 7 e 7,5 % (25,7 % dei casi).

Anche il comportamento del peso corporeo non ha avuto un andamento univoco, perché nell'intero gruppo si sono selezionati spontaneamente due cluster di pazienti e cioè uno con incremento del peso corporeo (5,6 Kg in media nel 30,4% dei casi) e l'altro con riduzione (4,5 Kg in media nel 69,6% dei casi). Questo dato è di particolare interesse in considerazione del fatto che è ben noto e previsto per Pio (descritto anche in scheda tecnica) un incremento di peso corporeo compreso tra 2 e 4 kg, che probabilmente l'effetto neutro/favorevole sul peso dei DPP-4i<sup>(7)</sup> può aver almeno in parte controbilanciato.

Come è noto per gli analoghi del GLP1 e per i DPP-4i è descritto un rischio di ipoglicemia particolarmente basso ed un effetto neutro sul peso corporeo<sup>(7)</sup>. In un recente trial clinico su pazienti con T2DM non controllati con sola metformina, randomizzati in due bracci di trattamento add-on, con pioglitazone o sitagliptin, si è osservato un effetto sovrapponibile su HbA1c tra i due bracci ma si è registrata una riduzione di peso solo nel braccio sitagliptin<sup>(10)</sup>. I nostri dati concordano con queste osservazioni sia per quel che riguarda il peso corporeo che per l'assenza di episodi di ipoglicemia.

Altri effetti dei gliptazoni li rendono interessanti e utili nella terapia del T2DM: gli effetti extrapancreatici, quali le caratteristiche neuro-protettive<sup>(11)</sup>, l'azione

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in triplice terapia.

N	scsso	Nazionalità	Età (anni)	DD (anni)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c PP (%)	HbA1c FFU (%)	Dose TZD	Peso B (kg)	Peso FFU (kg)	Durata Pio (mesi)	Δ Peso (1) (kg)	MET (gr/die)
1	F	I	39	3	33	8,2	7,9	7,5	83	89	11	+6	3
2	F	MA	51	4	38	7,9	7,1	15	96	103	21	+5	2,85
3	F	I	65	5	31	8,1	7,1	15	82	79	16	-3	1,7
4	F	I	73	7	33,2	8,1	6,3	15	95	85	29	-10	3
5	F	I	63	4	33	7,5	6,5	15	82	80	14	-2	0,5
6	M	I	63	15	33	7,7	6,8	15	120	102	12	-12	3
7	M	MA	49	11	29	8	6,5	15	85	80	9	-5	3
8	F	MA	57	3	32	8,6	7,5	15	84	83	8	-1	0,5
9	M	I	59	9	26	9,7	7,8	15	77	78	2	+1	0,5
10	F	I	60	18	29,3	11,6	7,8	15	80	74	6	-6	1,5
11	M	I	54	6	27,7	8,2	6,7	15	89	83	20	-6	3
12	M	I	53	1	28	8	6,6	15	96	94	5	-2	1,5
13	M	MA	55	1	19,7	8	6,9	15	56	55	22	-1	3
14	F	I	62	6	36	7,6	6,1	15	90	90	9	0	0,5
15	F	I	64	12	24	7,8	6,7	15	56	54	9	-2	3
16	M	I	70	14	28	7,6	6,6	15	69	76	21	+7	3
17	M	LK	63	13	23,9	8,4	6,5	15	76	70	13	-6	3
18	M	R	53	4	31	8,6	8,4	15	97	104	9	+7	3
19	M	CF	46	5	29	9,5	7,1	15	86	92	18	+6	3
20	M	MA	63	2	26	9,3	6,4	15	68	75	12	+7	3
21	M	MA	52	13	26	7,3	6,8	15	86	81	20	-5	3
22	M	I	80	3	29	7	7,8	30	85	84	15	-1	1,5
23	F	I	66	18	21	9,3	7,5	15	53	48	8	-5	1,5
Media			59,1	7,6	28,9	8,3	7,0	15,3	82,2	80,8	13,4		2,2
DS			8,95	5,28	4,39	0,97	0,59	3,48	14,7	14,2	6,4		1,07

DD= Durata nota di Diabete; PP= Pre Pioglitazone; FFU= a Fine Follow-Up; Pio= Pioglitazone; MET= Metformina; B = al Basale  
CF= Centrafrica, I = Italia, LK= Sri Lanka, MA=Marocco, R= Romania,

Δ = Variazione di peso: in 1 soggetto non vi è stata variazione; in 7 soggetti vi è stato un aumento medio di 5,57 kg (range 1-7 kg) e in 16 soggetti una riduzione media di 4,47 kg (range 1-10 kg).

antinfiammatoria<sup>(11)</sup>, la riduzione della Insulino-Resistenza in soggetti con fenotipo caratterizzato da elevata Insulino- Resistenza, come nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD)<sup>(12,13)</sup>; un effetto sinergico del pioglitazone con losartan sulla vasocostrizione, con potenziamento dell'effetto ipotensivante<sup>(14)</sup> e antinfiammatorio in associazione con candesartan<sup>(5)</sup>, o ancora un'azione protettiva a livello miocardico, con riduzione dell'apoptosi miocardica in corso di ischemia<sup>(15)</sup>. Ulteriori effetti extraglicemici di un certo interesse sono documentati in studi sugli animali, dove Pio esercita un buon controllo del dolore neuropatico, attraverso la rimozione

dei radicali liberi e l'inibizione del tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e dell'interleukina-6<sup>(16,17)</sup>. Di particolare interesse è il buon risultato ottenuto nei migranti, appartenenti a diverse etnie, spesso caratterizzate da elevata insulino-resistenza.

In conclusione, la nostra esperienza, sebbene condotta su di un piccolo campione di diabetici tipo 2, conferma la validità della triplice associazione con metformina, DPP-4i e Pioglitazone, per raggiungere il target terapeutico, in piena concordanza con il concetto di fenotipizzazione del trattamento<sup>(18,19)</sup>. Va sottolineato che il dato dello Score Q è risultato particolarmente alto, indicando

una buona qualità di cura complessiva, sostenuta sia dal gradimento dei pazienti per aver praticato una terapia solo per via orale, sia per la minore necessità di un autocontrollo talvolta poco accettato, ed ancora per non aver lamentato alcun episodio di ipoglicemia. Ancora una considerazione di ordine economico, in quanto tanto la ridotta necessità di ricorrere all'autocontrollo glicemico domiciliare quanto l'assenza di episodi di ipoglicemia, risultano estremamente vantaggiosi sia per il contenimento dei costi diretti (devices, accessi all'emergenza, ricorso al 118, ecc) che per quelli indiretti (assenza dal lavoro dei pazienti ed eventualmente dei familiari)

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 – AMD. [www.aemmedi.it/files/Linee-guida](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida).
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79. doi: 10.2337/dc12-0413. Apr 19 Epub 2012.
4. International Diabetes Federation 2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes. <http://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf>
5. Suzuki H., Sakamoto M, Hayashi T, Iuchi H, Ohashi K, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
6. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, Nadler JL. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*; 301(1-2):65-77, 2000.
7. AMD-SID: documento di expert opinion - Ruolo degli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2. [http://www.aemmedi.it/files/pdf/Ruolo%20DPP4i\\_13\\_01\\_13.pdf](http://www.aemmedi.it/files/pdf/Ruolo%20DPP4i_13_01_13.pdf)
8. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A & QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;18(1):57-65, 2008.
9. Rossi MCE, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. *Diabetes Care*; 34:347-352, 2011.
10. Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother*; 4(1):27-32, 2013.
11. Yonutas HM, Sullivan PG. Targeting PPAR isoforms following CNS Injury. *Curr Drug Targets*; 14(7):733-42, 2013.
12. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci*; 13:1813-26, 2008.
13. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):329-41, 2013.
14. Kong X, Ma MZ, Qin L, Zhang Y, Li XY, Wang GD, Su Q, Zhang DY. Pioglitazone enhances the blood pressure-lowering effect of losartan via synergistic attenuation of angiotensin II-induced vasoconstriction. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013 May 15. [Epub ahead of print]
15. Wang H, Ye P, Li Y, Li ZB, Wang L. Effects of pioglitazone on TGFbeta1 expression in ischemia/reperfusion injury myocardium of rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 29(1):1-4, 2013.
16. Sands ML., Franklin GM., Sheyterly SM., Hamman RF. Incidence of Distal Symmetric (sensory)Neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*; 20:322-329, 1997.
17. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ozaki M, Kishioka S. Pioglitazone attenuates tactile allodynia and thermal hyperalgesia in mice subjected to peripheral nerve injury. *J. Pharmacol Sci*; 108(3):341-7, 2008.
18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach. *Diabetes Technol Ther*; 14(4):373-8, 2012. Epub 2012 Jan 4.
19. Ceriello A, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gallo M, Gentile G, Medea G (for the SIMG). Personalisation of Therapy in Type 2 Diabetes. [http://www.aemmedi.it/algorithmi\\_it\\_2012/](http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/).

## Diabete e demenza: studio sull'apprendimento spaziale negli anziani con diabete mellito di tipo 2



M. Turco<sup>1</sup>, S. Finetto<sup>1</sup>, P. Gelisio<sup>2</sup>, M. Folin<sup>1</sup>

teo.turco@gmail.com

<sup>1</sup> Dipartimento di Biologia, Università di Padova, Italia, <sup>2</sup> U.O. Semplice di Diabetologia, ASL 12 Veneziana-Ospedale dell'Angelo-Mestre, Italia

**Parole chiave:** Diabete mellito di tipo 2; Demenza di Alzheimer, Memoria visuo-spaziale, Marker cognitivo

**Key words:** Diabetes mellitus type 2, Alzheimer's disease, Visual-spatial memory, Cognitive marker

## Riassunto

Il Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) è associato ad un più accelerato declino cognitivo negli anziani e ad una progressione più veloce da MCI a demenza. L'obiettivo dello studio è quello di individuare, tramite valutazione neuropsicologica, un marker

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

una buona qualità di cura complessiva, sostenuta sia dal gradimento dei pazienti per aver praticato una terapia solo per via orale, sia per la minore necessità di un autocontrollo talvolta poco accettato, ed ancora per non aver lamentato alcun episodio di ipoglicemia. Ancora una considerazione di ordine economico, in quanto tanto la ridotta necessità di ricorrere all'autocontrollo glicemico domiciliare quanto l'assenza di episodi di ipoglicemia, risultano estremamente vantaggiosi sia per il contenimento dei costi diretti (devices, accessi all'emergenza, ricorso al 118, ecc) che per quelli indiretti (assenza dal lavoro dei pazienti ed eventualmente dei familiari)

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 – AMD. [www.aemmedi.it/files/Linee-guida](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida).
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79. doi: 10.2337/dc12-0413. Apr 19 Epub 2012.
4. International Diabetes Federation 2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes. <http://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf>
5. Suzuki H., Sakamoto M, Hayashi T, Iuchi H, Ohashi K, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
6. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, Nadler JL. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*; 301(1-2):65-77, 2000.
7. AMD-SID: documento di expert opinion - Ruolo degli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2. [http://www.aemmedi.it/files/pdf/Ruolo%20DPP4i\\_13\\_01\\_13.pdf](http://www.aemmedi.it/files/pdf/Ruolo%20DPP4i_13_01_13.pdf)
8. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A & QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;18(1):57-65, 2008.
9. Rossi MCE, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. *Diabetes Care*; 34:347-352, 2011.
10. Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother*; 4(1):27-32, 2013.
11. Yonutas HM, Sullivan PG. Targeting PPAR isoforms following CNS Injury. *Curr Drug Targets*; 14(7):733-42, 2013.
12. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci*; 13:1813-26, 2008.
13. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):329-41, 2013.
14. Kong X, Ma MZ, Qin L, Zhang Y, Li XY, Wang GD, Su Q, Zhang DY. Pioglitazone enhances the blood pressure-lowering effect of losartan via synergistic attenuation of angiotensin II-induced vasoconstriction. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013 May 15. [Epub ahead of print]
15. Wang H, Ye P, Li Y, Li ZB, Wang L. Effects of pioglitazone on TGFbeta1 expression in ischemia/reperfusion injury myocardium of rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 29(1):1-4, 2013.
16. Sands ML., Franklin GM., Sheyterly SM., Hamman RF. Incidence of Distal Symmetric (sensory)Neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*; 20:322-329, 1997.
17. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ozaki M, Kishioka S. Pioglitazone attenuates tactile allodynia and thermal hyperalgesia in mice subjected to peripheral nerve injury. *J. Pharmacol Sci*; 108(3):341-7, 2008.
18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach. *Diabetes Technol Ther*; 14(4):373-8, 2012. Epub 2012 Jan 4.
19. Ceriello A, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gallo M, Gentile G, Medea G (for the SIMG). Personalisation of Therapy in Type 2 Diabetes. [http://www.aemmedi.it/algorithmi\\_it\\_2012/](http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/).

## Diabete e demenza: studio sull'apprendimento spaziale negli anziani con diabete mellito di tipo 2



M. Turco<sup>1</sup>, S. Finetto<sup>1</sup>, P. Gelisio<sup>2</sup>, M. Folin<sup>1</sup>

teo.turco@gmail.com

<sup>1</sup> Dipartimento di Biologia, Università di Padova, Italia, <sup>2</sup> U.O. Semplice di Diabetologia, ASL 12 Veneziana-Ospedale dell'Angelo-Mestre, Italia

**Parole chiave:** Diabete mellito di tipo 2; Demenza di Alzheimer, Memoria visuo-spaziale, Marker cognitivo

**Key words:** Diabetes mellitus type 2, Alzheimer's disease, Visual-spatial memory, Cognitive marker

## Riassunto

Il Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) è associato ad un più accelerato declino cognitivo negli anziani e ad una progressione più veloce da MCI a demenza. L'obiettivo dello studio è quello di individuare, tramite valutazione neuropsicologica, un marker

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

cognitivo potenzialmente predittivo per lo sviluppo di demenza. Sono stati esaminati 30 sogg. di controllo e 26 pazienti con DMT2 diagnosticato da almeno 5 anni (età  $74,6 \pm 6,8$  con scolarità di  $7,87$  anni  $\pm 3,91$ ) esenti da patologie psichiatriche, visive e uditive. Non in cura con antidepressivi e ansiolitici. Ad ogni soggetto è stato somministrato il Mini Mental State Examination (MMSE) e una batteria neuropsicologica (12 test suddivisi in 5 domini cognitivi) per valutare il normale funzionamento cognitivo, in tale batteria sono stati inseriti anche il Test di Apprendimento Spaziale (TAS) elaborato dal nostro gruppo di ricerca e la scala SF-36 per valutare la qualità di vita. L'applicazione del test U di Mann-Whitney ha evidenziato un funzionamento cognitivo generale simile tra i due gruppi (MMSE >26); rispetto ai soggetti normali i pazienti con DMT2 presentavano prestazioni peggiori dei soggetti di controllo solo nella variabile del ricordo differito del Test di Apprendimento Spaziale ( $Z=-2,12$ ;  $p<0,01$ ) e del ricordo differito delle parole di Rey ( $Z=-2,19$ ;  $p<0,01$ ). Gli anziani diabetici mostrano difficoltà nell'immagazzinamento a lungo termine delle informazioni, con prestazioni specificatamente deficitarie nell'elaborazione spaziale. Tale difficoltà sembra essere una sorta di "marker cognitivo" potenzialmente predittivo dello sviluppo di una successiva compromissione dementigena. La memoria spaziale è infatti il primo tipo di memoria ad essere inficiato nei soggetti con MCI e anche nella demenza di tipo Alzheimer.

## Summary

*The Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2) in the elderly is associated with a stronger advancing cognitive decline and with a faster progression from MCI to dementia. The aim of the study is to identify the cognitive predictors for the development of dementia by a neuropsychological assessment. We examined 30 controls and 26 patients (age:  $74.6 \pm 6.8$ ; years of education:  $3.91 \pm 7.87$ ) with DMT2 diagnosed 5 years before, without psychiatric disorders, and visual and auditory diseases. Individuals were not treated with antidepressants and anxiolytics. To each subject the Mini Mental State Examination (MMSE) and a neuropsychological battery (12 tests divided into 5 cognitive domains) were administered to assess the normal cognitive functioning. In addition, we also administered the Spatial Learning Test (TAS), developed by our research group, and the SF-36 to assess the quality of life. The results showed that: i) patients with DMT2 and controls were not different in general cognitive functioning; ii) patients with DMT2 performed worse than controls only in the delayed recall task of the TAS ( $Z = -2.12$ ,  $p < 0.01$ ) and of Rey Verbal Learning Test ( $Z = -2.19$ ,  $p < 0.01$ ). The elderly diabetics exhibited difficulty in long-term storage of visual-spatial informations. This difficulty could be considered as a cognitive predictor for the development of dementia. In fact, the spatial memory is the first component of the memory skills to be invalidated in subjects with MCI and with Alzheimer's Disease.*

## Introduzione

La prevalenza globale del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è in continuo aumento e si stima che nel 2030 si conteranno circa 366 milioni di malati (erano 171 milioni nel 2000). Si ritiene, inoltre, che la prevalenza

delle demenze nel 2040 aumenterà fino a raggiungere gli 84 milioni di pazienti, rispetto ai 24 milioni del 2001. Questi dati farebbero propendere per l'ipotesi di una relazione tra le due patologie<sup>(1)</sup>. Negli ultimi decenni diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di un aumentato rischio di demenza tra i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Inoltre, il declino cognitivo è accelerato nei diabetici, rispetto ai non diabetici, con un maggior rischio per le donne che praticano la terapia insulinica<sup>(2)</sup>.

Altri studi hanno dimostrato esserci un contributo da parte dell'insulinoresistenza alla patogenesi della demenza di Alzheimer (AD), tanto da far ritenere che l'AD sia una malattia neuroendocrina. Sono state anche evidenziate nei soggetti diabetici un'associazione positiva tra DMT2 e Mild Cognitive Impairment (MCI) ed una più accelerata progressione da MCI a demenza.

Al DMT2 sarebbe associata una maggiore atrofia cortico-sottocorticale oltre ad una maggiore quantità di lesioni della sostanza bianca e infarti cerebrali. Le lesioni a livello cerebrale sono presenti anche nell'ippocampo e nell'amigdala, aree interessate nell'AD<sup>(20)</sup>.

A queste anomalie cerebrali si associano prestazioni peggiori dei diabetici, rispetto ai non diabetici, in test che valutano l'attenzione, le funzioni esecutive, la velocità di elaborazione e la memoria<sup>(4)</sup>.

Nella pratica clinica, la possibilità di individuare nei diabetici eventuali segni predittivi di un possibile decadimento cognitivo futuro consentirebbe un precoce intervento di prevenzione dei danni cerebrali già nelle prime fasi della malattia.

L'obiettivo di questo studio è quello di indagare la possibilità di riconoscere precoci e peculiari segni di vulnerabilità cognitiva nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, tali da rappresentare un potenziale "marker cognitivo" per lo sviluppo di demenza.

## Materiali e metodi

### Soggetti

Per la presente ricerca sono stati presi in considerazione 2 gruppi composti da soggetti geneticamente non correlati, non affetti da disturbi cognitivi, disturbi depressivi o altri disturbi psichiatrici. I partecipanti allo studio sono stati sottoposti in precedenza ad esame clinico delle capacità visive ed uditive per escludere soggetti affetti da patologie che avrebbero potuto impedire l'esecuzione delle prove neuropsicologiche o inficiarne i risultati. Inoltre la presenza/assenza di diabete mellito è stata verificata in base ai criteri dell'American Diabetes Association (ADA).

Tutti i pazienti sono omogenei per età ( $\geq 65$  anni) e livello di istruzione, caratteristiche ritenute importanti ai fini dello studio perché correlate alle norme di valutazione dei test.

I 2 gruppi considerati sono:

Gruppo di soggetti anziani di controllo.

30 soggetti (11 M e 19 F) di età cronologica compresa tra i 65 e i 93 anni (Media: 74,60; DS:  $\pm$  6,88), scolarità media di 7,87 anni (DS:  $\pm$  3,91), punteggio medio al MMSE di 26,89 (DS:  $\pm$  1,74) e anamnesi negativa per il diabete di tipo 2, reclutati in centri ricreativi per anziani o direttamente sul territorio nelle province di Verona e Vicenza.

Gruppo di pazienti anziani affetti da diabete mellito di tipo 2.

26 soggetti (14 M e 12 F) di età cronologica compresa tra i 65 e gli 89 anni (Media: 75,77; DS:  $\pm$  7,55), scolarità media di 8,35 anni (DS:  $\pm$  4,40) e punteggio medio al MMSE di 26,73 (DS:  $\pm$  1,61) reclutati presso il poliambulatorio di Diabetologia dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre.

Valutazione Neuropsicologica

Accertati i requisiti d'inclusione è stata somministrata una batteria di test così composta:

- **Valutazione generale delle funzioni cognitive.** Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>(6)</sup>, test di screening cognitivo, largamente utilizzato nella pratica clinica, costituito da 30 item che indagano diverse aree cognitive.
- **Quoziente Intellettivo.** Test di Intelligenza Breve. (T.I.B)<sup>(7)</sup>, Un test che consente di stimare con un buon grado di accuratezza il Quoziente Intellettivo (QI), nei soggetti normali e il QI pre-morboso nei pazienti con deterioramento cognitivo basandosi sulla correlazione tra intelligenza e abilità di lettura.
- **Memoria verbale.** Digit Span<sup>(8)</sup>, che misura lo span di memoria verbale; Fluenza Verbale Fonemica e Fluenza Verbale Semantica<sup>(9)</sup>, che permettono una rapida valutazione della capacità di evocazione di parole; Rey Auditory Verbal Learning<sup>(10,11)</sup> test per la valutazione della memoria verbale a breve ed a lungo termine.
- **Memoria spaziale.** Test di memoria visuo-spaziale Block Tapping Test di Corsi<sup>(12)</sup>, un test di memoria a breve termine visuo-spaziale che permette di misurare lo span spaziale. Test di apprendimento spaziale (TAS) costruito ad hoc per questo studio e che si

ispira al mLLT (modified Location Learning Test) il quale è in grado di rilevare eventuali deficit di memoria spaziale in soggetti con DMT2<sup>(13)</sup> (Figura 1).

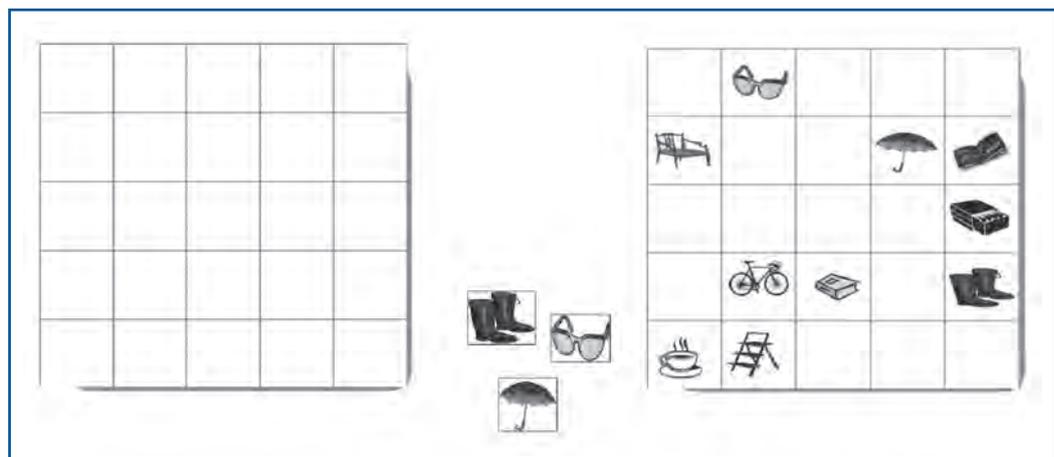
Il test prevede la presentazione al soggetto di una griglia 5x5, sulla quale sono disegnati 10 oggetti di uso comune, per 30 secondi e con la consegna di osservare e memorizzare la corretta posizione degli oggetti per una successiva rievocazione. Dopo la presentazione, viene posta davanti al soggetto una griglia vuota delle stesse dimensioni di quella appena mostrata. Vengono dati uno alla volta ed in ordine casuale 10 cartoncini, su cui sono disegnati gli oggetti della griglia di apprendimento presentata precedentemente, chiedendo al soggetto di posizionarli correttamente. La prova viene ripetuta per 5 volte chiedendo ogni volta la rievocazione. Dopo la quinta prova si coinvolge il soggetto in compiti di altra natura per circa 15 minuti dopo i quali si chiede nuovamente la rievocazione degli oggetti, senza presentare previamente la griglia di apprendimento.

Vengono valutati il ricordo immediato (IMM.) e il ricordo differito (DIFF.).

- **Attenzione.** Trail Making Test (TMT)<sup>(8)</sup> è un test costituito da 2 prove (A e B) che consente di misurare le abilità attentive generali e di switching.
- **Velocità di elaborazione.** Tempi di reazione semplici e di scelta<sup>(14)</sup>.
- **Funzioni frontali.** Frontal Assessment Battery (FAB)<sup>(15,16)</sup>.
- **Questionario Sf-36**<sup>(17,18)</sup>, questionario, costituito da 36 domande a scelta multipla, che consente di aver una misura valida e riproducibile dello stato di salute percepito soggettivamente.

## Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati è stata eseguita con il programma SPSS 13.00 versione Windows. Inizialmente sono state calcolate le medie e le deviazioni standard dei punteggi calcolati per le variabili di ciascun test dei due gruppi.



**Figura 1.** Materiale del Test di Apprendimento Spaziale (T.A.S.): a destra la matrice da apprendere e a sinistra la matrice vuota su cui il soggetto deve riposizionare i cartoncini con le immagini da rievocare.

Per il confronto tra gruppi si è applicato il test non parametrico U di Mann-Whitney per due campioni indipendenti che valuta se tra i due gruppi considerati sono presenti differenze statisticamente significative per quanto riguarda le variabili esaminate.

## Risultati

Dal confronto tra le prestazioni del gruppo di soggetti non diabetici e del gruppo di pazienti con DMT2 è emerso sostanzialmente un quadro di omogeneità. Fanno eccezione alcune aree cognitive quali la memoria episodica verbale ed in particolare quella visuo-spaziale (Tabella 1).

I pazienti con DMT2 rispetto ai soggetti di controllo risultano essere statisticamente peggiori nel ricordo differito del Rey Auditory Verbal Learning Test ( $Z = -2.19$

**Tabella 1.** Statistiche descrittive delle variabili ai test della Batteria Neuropsicologica, Valore di *p* al Test U di Mann-Whitney.

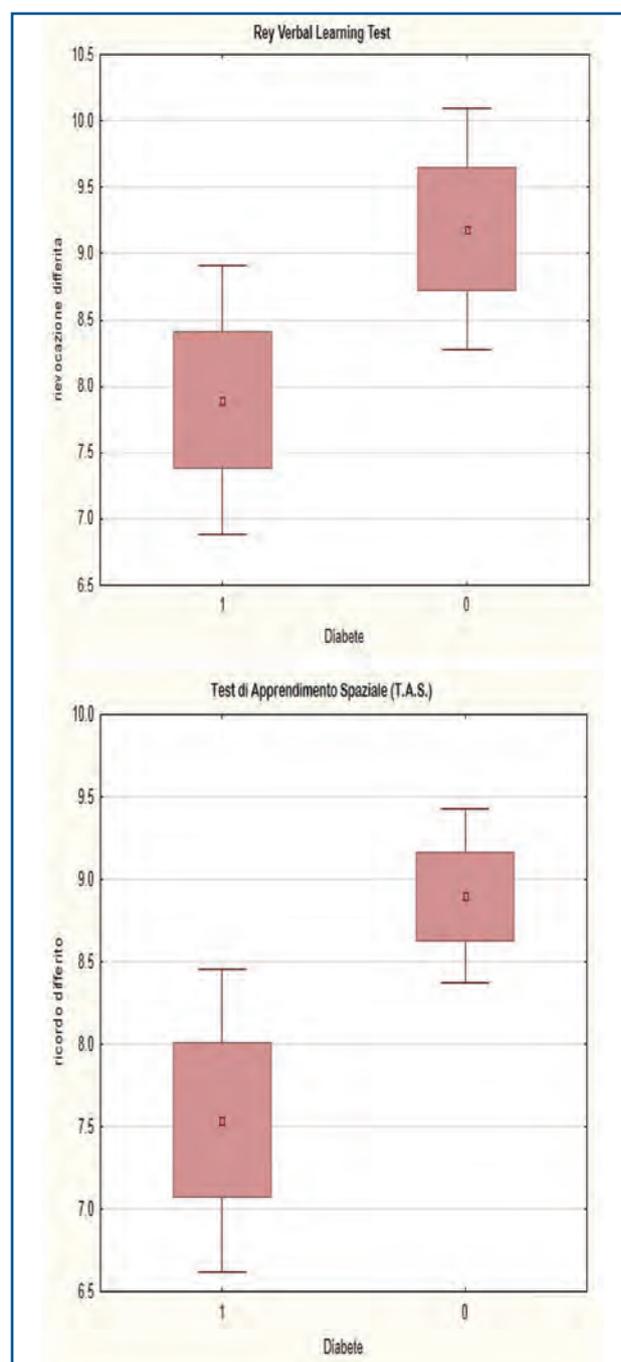
Valutazione Neuropsicologica	Soggetti di Controllo Media ( $\pm$ ds)	Pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 Media ( $\pm$ ds)	p-value
Quoziente Intellettivo (TIB)	100,9 (10,2)	101,1(11,0)	0,612
TIB Verbale	108,1 (5,2)	109,2 (5,5)	0,765
TIB di Prestazione	107,4 (9,6)	107,5 (10,4)	0,654
Digit Span	5,4 (0,8)	5,2 (1,0)	0,408
Fluenza Fonemica	9,2(3,1)	8,3 (3,1)	0,991
Fluenza Semantica	36,5 (7,5)	33,2 (9,6)	0,192
Rey Test (ricordo Immediato)	37,3 (7,3)	35,8 (9,3)	0,212
Rey Test (ricordo differito)	9,1 (2,5)	7,8 (2,6)	0,009**
Rey Test (Learning)	4,2(1,0)	3,8 (1,8)	0,983
Rey Test (Forgetting)	-0,9 (2,2)	- 1,9 (1,5)	0,053
Block Tapping di Corsi	4,9 (0,7)	4,6 (0,7)	0,812
T.A.S (ricordo immediato)	38,5 (7,3)	32,1 (12,2)	0,439
T.A.S. (ricordo differito)	8,9 (1,7)	7,5 (2,3)	0,002**
T.A.S (Learning)	3,6 (1,7)	2,653 (2,0)	0,498
T.A.S (Forgetting)	-0,3 (1,0)	-0,9 (1,6)	0,004**
Trail Making Test A	57,6 (35,0)	58,0 (52,9)	0,693
Trail Making Test B	172,0 (251,9)	174,8 (278,1)	0,604
Tempi di Reazione Semplici	487,7 (141,5)	506,8 (167,7)	0,378
Tempi di Reazione di Scelta	571,2 (138,5)	651,8 (404,0)	0,09
Frontal Assesment Battery	14,7 (1,9)	14,2 (2,8)	0,443

\*\* Differenza altamente significativa ( $p < 0,01$ ).

e  $p < 0,01$ ), nel ricordo differito ( $Z = -2.12$  e  $p < 0,01$ ) e nell'indice forgetting ( $Z = -2.14$  e  $p < 0,01$ ) del Test di Apprendimento Spaziale (Figura 2).

## Discussione

Il gruppo dei diabetici presenta una prestazione significativamente peggiore di quella dei controlli per quanto riguarda il ricordo differito nel Test di Appren-



**Figura 2.** Box Plot delle prestazioni medie dei soggetti di controllo (0) e dei pazienti con DMT2 (1) al Rey Test e al T.A.S..

dimento Spaziale e nel Rey Auditory Verbal Learning Test, mostrando un deficit nel consolidamento della traccia mnemonica. Pertanto, pur in un quadro generale di funzionamento cognitivo nella norma, i pazienti diabetici hanno deficit specifici a livello di memoria verbale e visuo-spaziale episodica, area cognitiva che risulta essere compromessa anche in fase molto precoce nella demenza di Alzheimer<sup>(19)</sup>.

Come già ricordato in precedenza, nei pazienti diabetici possono essere presenti lesioni nell'ippocampo e nell'amigdala, aree interessate nella demenza di Alzheimer in fase molto precoce<sup>(20)</sup>.

Lesioni a livello ippocampale, potrebbero essere in relazione con i deficit di tipo spaziale avendo l'ippocampo un ruolo fondamentale sia nella memoria di tipo spaziale, sia nel ricordo dei dettagli contestuali<sup>(21)</sup>. Tale struttura cerebrale, quindi, è implicata sia nel ricordo di specifiche configurazioni spaziali, sia nel ricordo di specifici episodi<sup>(22)</sup>.

Nel paziente diabetico, danni al sistema della place cells potrebbero determinare difficoltà nella memorizzazione delle informazioni spaziali. Le place cells oltre a rispondere quando il soggetto si trova in una determinata posizione dello spazio, rispondono anche quando il soggetto presta attenzione ad una determinata porzione dello spazio, diversa da quella in cui si trova fisicamente<sup>(23)</sup>.

Le difficoltà molto specifiche nell'elaborazione episodica verbale e spaziale emerse nei pazienti con DMT2 sembrano essere una sorta di "marker cognitivo" potenzialmente predittivo dello sviluppo di una successiva compromissione.

Una conferma in tal senso potrebbe venire da uno studio longitudinale su un campione più ampio di pazienti diabetici con funzionamento cognitivo generale nella norma. Monitorare l'eventuale insorgenza di un deficit cognitivo di tipo dementigeno in fase precoce della patologia diabetica, potrebbe essere utile al fine di intervenire con una prevenzione tempestiva dei danni cerebrali.

Il raggiungimento di tale obiettivo prevederebbe la somministrazione nella pratica clinica di un test di apprendimento verbale e spaziale insieme ad un test per la valutazione del funzionamento cognitivo generale.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Van den Berg E, Reijmer Y.D, De Bresser J, Kessels R.P.C, Kappelle L.J, Biessels G.J, (2009). A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53:58-65, 2010.
2. Di Bonito P, Di Fraia L, Forgione L, Di Gennaro L, Vitale A, Lapenta M, Cusati B, Iardinom R, Scala A. Diabete mellito e funzione cognitiva in soggetti anziani. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, 25: 53-57, 2005.
3. Orsitto G. Relazione tra alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati e declino cognitivo. *Giornale di Gerontologia*, 59: 202-208, 2011.
4. Manschot S.M, Brands M.A, Van DerGrond J, Kessels P.C, Alegra A, Kappelle L.J, Biessels G.J. Brain Magnetic Resonance Imaging Correlates of Impaired Cognition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 55: 1106-1113, 2006.
5. Ruis C, Biessels G.J, Gorter K.J, van den Donk M, Kappelle L.J, Rutten G.E. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32: 1261-1265, 2009.
6. Folstein M.F, Folstein S.E, McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198, 1975.
7. Sartori G, Colombo L, Vallar G, Rusconi M.L, Pinarelli A, (1997). T.I.B. test di intelligenza breve per la valutazione del quoziente intellettivo attuale e pre-morboso. Insetto dell'ordine Nazionale Degli Psicologi, gennaio 1997, 1997.
8. Mondini S, Mapelli D, Vestri A, Bisiacchi P.S, (2003). Protocollo ENB Esame Neuropsicologico Breve. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2013.
9. Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Vallar G, Cappa S.F. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e psichiatria*, 47: 477-506, 1986.
10. Rey A. L'examin Clinique en Psychologie. France Presses Universitaires de France, Paris. pp 222, 1964.
11. Carlesimo G.A, Caltagirone C, Gainotti G. & The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European-Neurology*, 36: 378-384, 1996.
12. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Science*, suppl. 8:47-50, 1987.
13. Roy P.C, Kessels, Gudrun M.S, Nys, Augustina M.A, Brands, Esther van den Berg, Martine J.E, Van Zandvoort (2006). The modified Location Learning Test: Norms for the assessment of spatial memory function in neuropsychological patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21: 841-846.
14. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, Rizzo C, Iemmo R.M, Caregari L, Gerunada G. et al. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab. Brain. Dis.* 13:159-172, 1998.
15. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology Dec.* 12, 55:1621-1626, 2000.
16. Apollonio I, Leone M, Isello V, Piamarta F, Consoli T, Villa M.L, Forapani E, Russo A.C, Nichelli P. The Frontal Assessment Battery (FAB) Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26: 108:116, 2005.
17. Ware J.E, Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF36): conceptual framework and item selection. *Medical Care* 30:473-483, 1992.
18. Apolone G, e Mosconi P, Ware J.E. Questionario sullo stato di salute SF-36: manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati, Guerini e associati, Milano, 1997.
19. Masson, Milano. Neuropsicologia dell'invecchiamento Sgarbetta T.M. (a cura di) Elaborazione e memoria visuo-spaziale nell'invecchiamento normale e patologico, pp. 432
20. Den Heijer T, Prins N.D, Koudstaal P.J, Hofman A, Breteler M.M. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46:1604-1610, 2003.
21. Hartley T, Maguire E.A, Spiers H.J, & Burgess N. The well-worn route and the path less travelled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37:877-888, 2003.
22. Barry C, Ginzberg L.L, O'Keefe J, Burgess N. Grid cell firing patterns signal environmental novelty by expansion. *PNAS*, 109: 17687-17692, 2012.
23. Ekstrom A.D, Kahana M.J, Caplan J.B, Fields T.A, Isham E.A, Newman E.L, & Fried I. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425: 184-187, 2003.

## Durability ed effetti extraglicemici di liraglutide



A. Del Buono<sup>1</sup>, L. Di Meo<sup>2</sup>, V. Starnone<sup>3</sup>

delbuono@libero.it

<sup>1</sup> U.O.S. di Diabetologia di Cellole (CE) - D.S.14 - ASL Caserta; <sup>2</sup> U.O.S. di Diabetologia - Centro per lo studio, la diagnosi e la cura dell'ipertensione di Cellole (CE) - D.S.14

- ASL Caserta; <sup>3</sup> U.O.S. di Diabetologia di Cellole (CE) - D.S.14 - ASL Caserta

**Parole chiave:** Liraglutide, Controllo glicometabolico, Rischio cardiovascolare

**Key words:** Liraglutide, Glicometabolic parameters, Cardiovascular risk

### Riassunto

La prevenzione delle complicanze macroangiopatiche nei soggetti diabetici richiede un intervento intensivo sia sul controllo glicemico che nel tempo, a causa della progressiva riduzione della funzione e della massa beta-cellulare, inevitabilmente si deteriora e sia sui principali fattori di rischio cardiovascolare.

**Scopo.** Valutare l'efficacia glicometabolica, gli effetti extrapancreatici favorevoli sul peso e sui fattori di rischio CV di Liraglutide nella nostra coorte di pazienti dopo follow up a lungo termine.

**Metodi.** Lo studio retrospettivo ha preso in considerazione 68 pazienti, età media 62 anni, in terapia con metformina o metformina+sulfoniluree è stata aggiunta Liraglutide come previsto da scheda tecnica. Sono stati misurati i principali parametri metabolici, antropometrici e fattori di rischio cardiovascolare. Le variabili sono state descritte come media±deviazione standard o frequenza percentuale e l'andamento degli endpoints valutato mediante Wilcoxon T-test

**Risultati.** Già dopo 4 mesi si è osservata un significativo miglioramento dei parametri antropometrici e metabolici (emoglobina glicata, pressione arteriosa sistolica e circonferenza vita) confermato e ulteriormente migliorato a 12 mesi. I risultati disponibili a 30 mesi per un sottogruppo di pazienti confermano l'efficacia e la durability del trattamento. Ad 1 anno dall'inizio del trattamento con liraglutide la percentuale di pazienti che raggiungeva il target di compenso metabolico indicato negli Standard di Cura Italiani (HbA1c<7%) aumentava di sette volte con un incremento dal 10.4% al baseline al 73.3% a 12 mesi. Stratificando i pazienti per durata di malattia con cut-off a 5 e 10 anni, i risultati di efficacia ad un anno erano sovrapponibili nei tre gruppi (HbA1c -1.6, -1.7, -1.6% vs basale p<0.05).

**Conclusioni.** Il trattamento con Liraglutide si conferma efficace nel controllo dei parametri glicometabolici e sui fattori di rischio cardiovascolare già dopo quattro mesi, mantenendosi costante a 12 mesi.

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

### Summary

Prevention of macroangiopathic complications in diabetic patients requires an intensive intervention on the main cardiovascular risk factors and on glycemic control, the latter inevitably deteriorating over time due to a progressive reduction in the number and function of beta-cells.

**Aim.** To evaluate the glyco-metabolic and extrapancreatic effectiveness of Liraglutide on body weight reduction as well as on cardiovascular risk factors in our cohort of patients after a long-term follow-up.

**Methods.** The main anthropometric and metabolic parameters as well as cardiovascular risk factors were measured in 68 patients (mean age 62 years) before and after the addition of liraglutide to their antidiabetic therapy (metformin/metformin+sulfonylureas). Variables were described as mean ± standard deviation or percentage rate and the evolution of endpoints evaluated using Wilcoxon T test.

**Results.** Four months after starting Liraglutide, a progressive improvement of anthropometric and metabolic parameters was observed, which was confirmed also after 12 months of treatment. The results available after 30 months of treatment with Liraglutide for a smaller subgroup of patients confirm the effectiveness and durability of the treatment. After 12 months from the beginning of the treatment with liraglutide, the percentage of patients who reached the metabolic target according to the "Standard of care in Italy" (HbA1c < 7%) increased seven fold, with a raise from 10.4% at baseline to 73.3% after 12 months. After stratifying patients according to the duration of diabetes with a cut-off at 5 and 10 years, the efficacy results at 12 months were similar in the groups (HbA1c -1.6, -1.7, 1.6% basal vs. p < 0.05).

**Conclusions.** In our clinical practice, Liraglutide is effective in the control of metabolic parameters and cardiovascular risk factors already after four months of treatment. This effect of Liraglutide is observed also after 12 months of therapy.

### Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a complicanze micro e macrovascolari, la cui prevalenza, secondo le stime IDF (International Diabetes Federation), passerà dai 366 milioni di individui stimati nel 2011 ai 550 milioni nel 2030 con maggiore diffusione nei Paesi a basso e medio reddito<sup>(1)</sup> e la causa è da attribuire a cambiamenti nel comportamento e nello stile di vita. I pazienti con DMT2 sono considerati ad alto rischio cardiovascolare che è la principale causa di mortalità al punto che le linee guida del National Cholesterol Education Program considerano il diabete "fattore di rischio cardiovascolare"<sup>(2)</sup>. Oggi il diabete non è solo una malattia causata dal deficit di secrezione insulinica combinata con l'insulino-resistenza periferica, ma è anche un disordine metabolico legato a difetti qualitativi e quantitativi a livello di diversi organi e tessuti e ad anomalie nella secrezione e azione di altri ormoni, tra cui il glucagone secreto dalle α-cellule

pancreatiche e gli ormoni incretinici glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) (secreti dalle cellule L e K, rispettivamente), presenti nella mucosa intestinale<sup>(3)</sup>.

Il trattamento del DMT2 ha lo scopo di migliorare la qualità di vita e ridurre la mortalità; questo è possibile soltanto se i valori di emoglobina glicata (HbA1c) si mantengono al disotto di 7%<sup>(4)</sup>. Sebbene l'importanza del buon controllo glicemico sia centrale e ribadita da tutte le linee guida<sup>(5,6)</sup>, l'HbA1c a target non è più considerata da tempo il solo obiettivo terapeutico da perseguire; oggi una terapia è considerata ideale se in grado di agire simultaneamente sulla glicemia a digiuno e su quella post-prandiale, di produrre benefici o almeno di non peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare del paziente, minimizzare il rischio di ipoglicemie, evitare l'aumento di peso, preservare la funzionalità beta cellulare e favorire la compliance del paziente.

Il numero delle opzioni farmacologiche disponibili per la terapia del DMT2 è ormai abbastanza vasto che spesso, però, non riescono a mantenere un adeguato controllo della malattia nel tempo. Anzi, per le sostanze ad azione secretagoga (sulfaniluree e glinidi) e per l'insulina si è sottolineato il rischio di indurre ipoglicemie (anche severe); inoltre, per tali farmaci e per i glitazoni, il progressivo aumento di peso rimane una condizione problematica. Di non minor importanza sono i potenziali effetti collaterali (cardiovascolari, a livello del metabolismo osseo o di sospette correlazioni con patologie tumorali) di cui sono gravati alcuni medicinali tradizionali per il diabete.

Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente diabetico due nuove classi di farmaci che agiscono sul sistema delle incretine: la prima coinvolge l'uso di peptidi sintetici con effetti glucoregolatori simili a quelli del GLP-1 endogeno (agonisti del recettore del GLP-1); la seconda utilizza gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4, piccole molecole che inibiscono l'attività proteolitica dell'enzima DPP-4 e incrementano le concentrazioni endogene del GLP-1 e del GIP<sup>(7)</sup>. Gli ormoni incretinici GLP-1 e GIP sono ormoni intestinali peptidici secreti in risposta all'assunzione di un pasto<sup>(8)</sup>. Il più importante effetto del GLP-1 e del GIP è il potenziamento della secrezione insulinica indotta dal glucosio da parte del pancreas, il cosiddetto "effetto incretinico". Recettori del GLP-1 sono stati trovati in differenti aree del cervello e, quando attivati, promuovono il senso di sazietà che riduce l'introito alimentare e di conseguenza il peso corporeo. Gli effetti del GLP-1 sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sui vasi arteriosi, sui lipidi, sulla steatosi epatica, sebbene non rappresentino gli obiettivi primari della terapia con incretine, rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico su anomalie metaboliche e cardiovascolari associate al DMT2<sup>(18)</sup>.

Exenatide e liraglutide sono i due agonisti del recettore del GLP-1 capaci di esercitare gli effetti farmacologici

di GLP-1. Exenatide è un analogo della exendina-4, proteina avente un'omologia del 53% con il GLP-1 umano, che necessita di essere somministrato due volte al giorno. Liraglutide è un analogo acilato del GLP-1 umano con un'omologia pari al 97% con l'ormone nativo e richiede una singola iniezione giornaliera<sup>(9)</sup>. L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore e ciò consente la mono-somministrazione giornaliera. Un programma di sperimentazione clinica di fase III, noto come programma LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) ha testato l'efficacia della liraglutide sia in monoterapia che in associazione alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, glitazoni, insulina), dimostrandosi efficace e sicura.

Lo scopo del lavoro è stata la verifica nella pratica clinica di quanto dimostrato nella fase di sperimentazione della Liraglutide. Utilizzando i dati presenti nella cartella clinica informatizzata (Eurotouch, Meteda), sono stati estratti i dati ematochimici e somatometrici dei pazienti trattati con liraglutide e osservato il loro andamento per 30 mesi.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti, in una analisi retrospettiva su database di reparto di tipo cumulativo, i dati di pazienti ambulatoriali affetti da Diabete Mellito tipo 2 in trattamento con metformina in monosomministrazione o metformina in associazione con sulfoniluree a cui era stata aggiunta liraglutide alla dose iniziale di 0.6 mg/die, titolata dopo 7 giorni a 1.2 mg/die, ulteriormente intensificabile a 1.8 mg/die se necessario. Sessantotto soggetti hanno completato il follow-up a 12 mesi; 21 pazienti sono stati seguiti a 30 mesi. I criteri di arruolamento dei pazienti erano: fallimento della terapia con metformina o intolleranza alla stessa, sovrappeso e/o obesità, mentre sono stati esclusi coloro che avevano una storia clinica di alterata funzione pancreatica. Sono stati raccolti ed analizzati i principali parametri metabolici, quali l'emoglobina glicosilata (HbA1c%) e la glicemia a digiuno (FPG mg/dl), ed antropometrici come il peso, l'indice di massa corporea (IMC Kg/m<sup>2</sup>) e la circonferenza vita (CV cm) secondo protocollo NHANES III. Sono stati infine valutati pressione arteriosa sistolica (PAS mmHg), colesterolo totale (mg/dl), colesterolo HDL (mg/dl), colesterolo LDL (mg/dl) e trigliceridi (mg/dl) come fattori di rischio cardiovascolare. Abbiamo infine valutato la percentuale di pazienti che raggiungevano gli obiettivi per HbA1c, PAS e LDL col indicati negli Standard di cura italiani dopo 12 mesi di terapia (HbA1c <7%, PAS <130 mmHg, LDL colesterolo <100 mg/dl).

I dati utilizzati nel presente studio sono stati raccolti e trattati nel rispetto di quanto previsto nell'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica e con il consenso dei pazienti all'uso dei propri dati per scopi di ricerca scientifica medica, biomedica, epidemiologica e statistica.

Le variabili sono state descritte come media  $\pm$  deviazione standard o frequenza percentuale. L'andamento medio degli endpoints è stato valutato calcolando la significatività statistica a 4, 8 e 12 mesi vs il baseline mediante Wilcoxon T-test, considerando livelli di significatività per valori di  $p < 0.05$ .

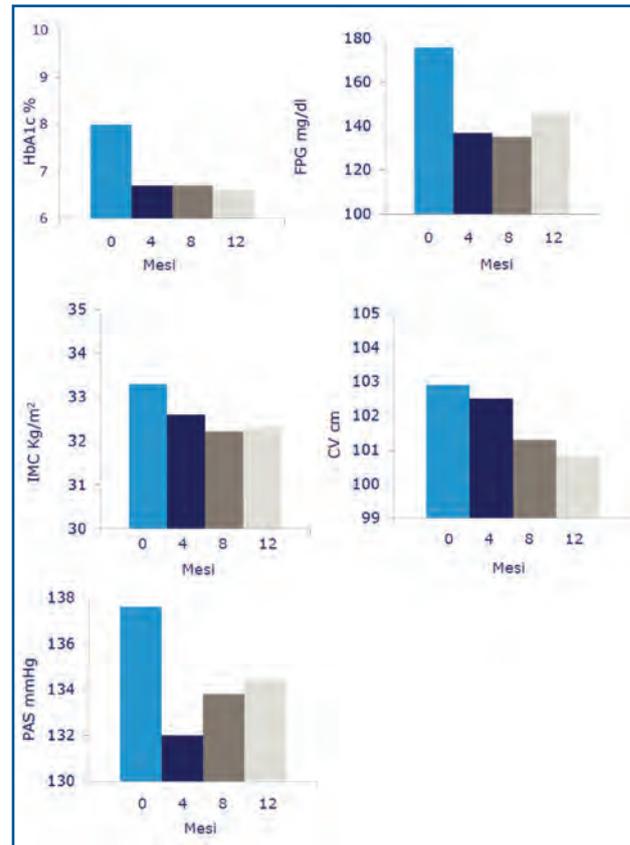
## Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riassunte in tabella 1. La popolazione era per il 70 % di sesso maschile, con un'età media di 62 anni e durata media di malattia di 7,9 anni, nel 68% e nel 46% dei casi rispettivamente ipertesa e dislipidemia in terapia farmacologica.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al baseline.

N.ro	68
Sesso (%M)	70%
Età (anni)	62.1 $\pm$ 10.3
Durata diabete (anni)	7.9 $\pm$ 4.3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33.3 $\pm$ 6.5
CV (cm)	102.9 $\pm$ 15.4
HbA1c (%)	8.0 $\pm$ 1.1
FPG (mg/dl)	176 $\pm$ 36
PAS (mmHg)	138 $\pm$ 17
Colesterolo totale	182 $\pm$ 40.9
Colesterolo LDL	104 $\pm$ 36
Colesterolo HDL	51.3 $\pm$ 12.7
Trigliceridi	129 $\pm$ 58

Si è potuta osservare una soddisfacente evoluzione dei parametri antropometrici e metabolici già a partire dal 4° mese di follow up (Figura 1) con una riduzione statisticamente significativa dei valori medi di emoglobina glicata (- 1.3%,  $p < 0.00$ ), della FPG di (- 39.3 mg/dl,  $p < 0.00$ ), dell'IMC (-0.7 Kg/m<sup>2</sup>),  $p < 0.00$ ), della CV (- 0.95 cm,  $p < 0.001$ ), della PAS di - 5.6 mmHg, ( $p < 0.001$ ), senza modifica della terapia antiipertensiva in corso. I valori di LDL colesterolo e trigliceridi si riducono rispettivamente di -4.9 mg/dl, -4.4 mg/dl. Ad 8 mesi i risultati confermano il mantenimento glicometabolico con una significativa riduzione rispetto al baseline, sovrapponibile al 1° follow up, dei parametri clinici e laboratoristici (HbA1c -1.3%,  $p < 0.001$ , FPG -41.2 mg/dl  $p < 0.001$ , IMC - 0.75 Kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ , della CV -1.6 cm,  $p < 0.001$ , PAS -5 mmHg,  $p < 0.001$ , col.LDL - 14 mg/dl,  $p = 0.06$ , trigliceridi -4 mg/dl,  $p = 0.08$ ) (Figura 1). Dopo 12 mesi di terapia con liraglutide si rilevava una progressiva riduzione di HbA1c -1.6%, dell'IMC -1 Kg/m<sup>2</sup>, della CV -2.07 ( $p < 0.001$ ) (Figura 1), con un altrettanto significativo miglioramento



**Figura 1.** Evoluzione di emoglobina glicata (HbA1c), glicemia a digiuno (FPG), indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita (CV), pressione arteriosa sistolica (PAS) al visita basale a 4, 8, 12 mesi di terapia (N=68pz).

della FPG -30.2 mg/dl e della PAS -4.6 mmHg  $p = 0.03$ . La differenza di risposta in termini di variazione di colesterolo LDL e trigliceridi era rispettivamente di - 23.2 mg/dl e -14.4 mg/dl ( $p = 0.07$ ). I risultati disponibili a 30 mesi per un sottogruppo di pazienti confermano l'efficacia e la durability del trattamento, conservando una riduzione significativa del valore medio di HbA1c e di FPG (6.9% e 148 mg/dl,  $p < 0.01$ ). Relativamente al calo ponderale, non si sono osservate differenze in relazione ai valori basali, probabilmente da ricondurre al dosaggio di 1.2 mg/die con i 13 pazienti erano in terapia (Figura 2).

Ad 1 anno dall'inizio del trattamento con liraglutide la percentuale di pazienti che raggiungeva il target di compenso metabolico (HbA1c) indicato negli Standard di Cura Italiani aumentava di sette volte con un incremento dal 10.4% al baseline al 73.3% a 12 mesi ( $p < 0.001$ ) (Figura 3). La percentuale di pazienti a target (PAS < 130 mmHg) aumentava ai limiti della significatività (44% vs 49%,  $p < 0.06$ ). Il decremento di PAS era indipendente dall'IMC e dalla terapia antiipertensiva invariata. La percentuale di pazienti con LDL < 100 mg/dl aumentava dal 46% al 83% ( $p = 0.04$ ).

Stratificando i pazienti per durata di malattia con cut-off a 5 e 10 anni, non sono state osservate diffe-

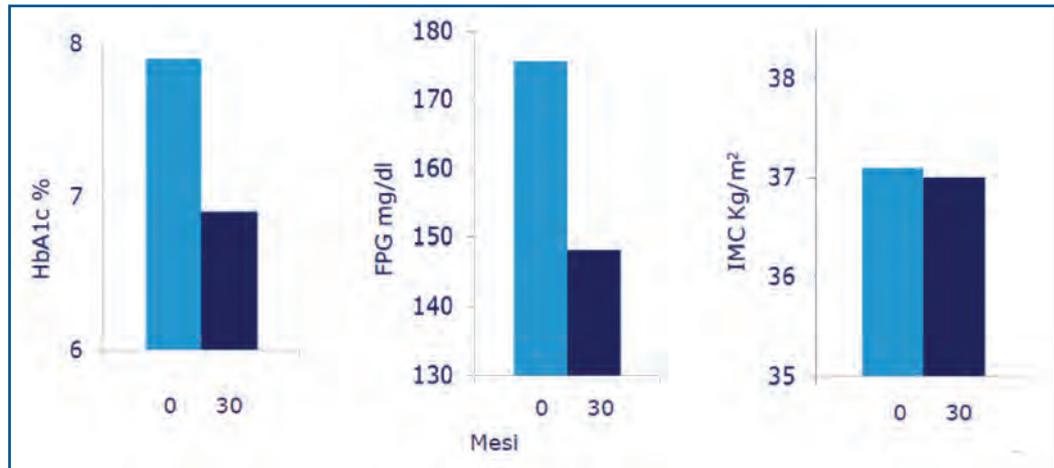


Figura 2. Dati di efficacia a 30 mesi di terapia (N=21 pz).

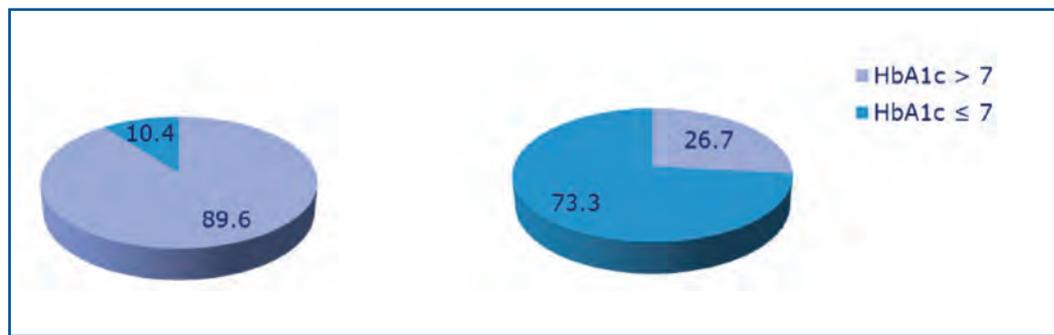


Figura 3. Percentuale di pazienti che raggiungeva il target di compenso metabolico indicato negli Standard di Cura Italiani (HbA1c < 7%) al basale e dopo 12 mesi di terapia.

renze significative nella risposta terapeutica in termini di HbA1c, i cui valori medi ad un anno erano sovrapponibili nei tre gruppi (HbA1c - 1.6%, -1.7%, -1.6%, p<0.05 vs basale), mostrando un risultato ugualmente positivo nei pazienti con durata di malattia superiore ai 10 anni.

## Discussione

Il nostro studio retrospettivo si è posto come obiettivo di valutare sia l'efficacia farmacologica che la "durability" di liraglutide nel lungo periodo secondo quanto affermato dagli studi LEAD. Sono stati messi a confronto i principali parametri metabolici (HbA1c, glicemia a digiuno), antropometrici (peso, BMI, circonferenza vita) e clinici (pressione arteriosa sistolica, PAS; pressione arteriosa diastolica, PAD) rilevati all'inizio della terapia con liraglutide e dopo 4, 8, 12, 24, 30 mesi di trattamento.

Concordemente a quanto si legge in letteratura, nella nostra osservazione si dimostra che liraglutide è un farmaco che può migliorare il compenso glicometabolico nei pazienti non a target. I risultati più che soddisfacenti e la breve durata della malattia diabetica fanno ritenere che liraglutide abbia potuto agire su una riserva β-cellulare ancora funzionalmente responsiva allo stimolo dell'analogo GLP-1. A questo proposito le linee

guida nazionali ed internazionali suggeriscono che liraglutide potrebbe offrire benefici clinici maggiori se iniziata precocemente nell'ambito della storia evolutiva della malattia diabetica, non solo per i pazienti sovrappeso o obesi.

La via di somministrazione sottocutanea è stata ben tollerata ed i pazienti l'hanno accettata favorevolmente alla luce del rapido miglioramento del compenso metabolico e della riduzione del peso corporeo. Poco frequenti sono gli episodi riferiti di nausea che unitamente alle azioni gastroenteriche e centrali di liraglutide portano a un minore introito di cibo durante i pasti e a una minor richiesta di alimentarsi nei momenti interprandiali. Già nel breve tempo si può notare una significativa riduzione del peso corporeo, del BMI e della adiposità viscerale unitamente a un notevole miglioramento del profilo glicemico; interessante anche l'azione "cardiovascolare", con riduzione dei valori pressori. L'ipertensione, come è noto, è uno dei principali fattori da monitorare nei pazienti diabetici, potendo contribuire ad aumentare il rischio di malattia cardiovascolare qualora non ben controllata. L'iniziale riduzione della PAS (qualora confermata nel proseguimento del follow-up) può consentire ai soggetti portatori di diabete di ottenere riduzioni clinicamente soddisfacenti del loro rischio cardiovascolare globale.

## Conclusioni

L'esperienza con Liraglutide può quindi ritenersi molto soddisfacente e in accordo con quanto riportato in letteratura e a conferma dei trials clinici pre-registrati, anche nella pratica clinica presentano un buon profilo di efficacia e sicurezza, con miglioramento del controllo glicemico, effetti favorevoli sul peso e sul rischio cardiovascolare e basso rischio di ipoglicemia. Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico rimane l'arma più efficace nella prevenzione delle complicanze croniche del DM2 e i risultati dei più recenti trials d'intervento sostengono con forza la necessità di un intervento precoce ed efficace subito dopo il fallimento della terapia con metformina o in caso di intolleranza alla stessa.

**Conflitto d'interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. Global Diabetes Plan 2011-2021: 4. [www.idf.org](http://www.idf.org)
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of

- High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 285:2486-2497, 2001.
3. Giorgino F, Laviola L, Leonardini A. Terapie a base di incretine e rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2. *Il Diabete* vol.23 (3): 167-177, 2011.
  4. 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: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 32: 193-203, 2009.
  5. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010:51-57, 2010.
  6. American Diabetes Association. Standard of Medical Care - 2011. *Diab Care*; 34 (Suppl 1): S11-61, 2011.
  7. Giorgino F, Laviola L, Natalicchio A, et al. GLP-1: A new approach for type 2 diabetes therapy. *Diab Res Clin Pract* 74S2: S152-155, 2006.
  8. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87: 1409-1439, 2007.
  9. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide-1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and a- and b-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 1187-1194, 2004.





**PIEMONTE**

F. Travaglio, 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. Beltramo, 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. Occeili, A. Sabbatini - Palestrina  
 L. Morviducci - Roma  
 R. Bulzoni, M. Rovere - Roma

**ABRUZZO**

P. Di Bernardino, 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 Y. 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

Newsletter n. 21 ottobre 2013

Carissimi tutti,

prima di elencarvi l'andamento relativo ai singoli studi vi dobbiamo segnalare due importanti novità a cui abbiamo lavorato.

Da adesso in poi ogni volta che vi è un draft di un nuovo lavoro da pubblicare su riviste scientifiche, lo stesso verrà messo in visione su un sito riservato con password di accesso.

Il lavoro potrà essere così visionato dai co-autori che potranno apportare modifiche o suggerimenti e infine approvarlo.

Tale metodo dovrebbe sveltire e rendere più condivise tutte le pubblicazioni di AMD. Per ragioni istituzionali tutti i lavori vengono messi in visione anche al Consiglio Direttivo Nazionale e al CDA della Fondazione.

Ai co-autori viene inviata una mail alert con login e password per accedere al testo e viene segnalato il periodo di tempo massimo in cui il lavoro resterà in visione. Entro tale data gli interessati dovranno in ogni caso fornire una risposta sulla presa visione del testo approvandolo, altrimenti non potranno comparire come autori.

Vi ricordiamo inoltre, che la Fondazione AMD è alla ricerca di soci che vogliono farsi carico della scrittura di lavori scientifici di dati che provengono dagli Annali o dagli studi della Rete.

Il Consiglio Direttivo Nazionale ha stabilito un rimborso spese di 5.000 euro (esigibile solo a pubblicazione su rivista con impact factor avvenuta).

Chiunque fosse interessato a questa attività, soprattutto i soci che hanno voglia di crescere nell'ambito delle pubblicazioni scientifiche, sono pregati di mandare una mail a [fondamd@aemmedi.it](mailto:fondamd@aemmedi.it) per la creazione di un albo di "writers" AMD entro il 15/12/2013.

Si darà priorità all'ingresso nell'albo a chi ha già almeno un'esperienza di scrittura di lavori scientifici su riviste impattate.

**STUDIO BETA DECLINE**

*(predittori della disfunzione beta cellulare nel diabete mellito di tipo 2)*

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.

Vi ricordiamo, come già richiesto singolarmente in ogni centro coinvolto, di fare in modo di effettuare tutte le visite entro l'11/12/2013 (almeno la parte relativa al prelievo di sangue)

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.

"Predictors of beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the Beta Decline study".

Questo è il titolo del poster presentato lo scorso settembre all'EASD di Barcellona che ha riscosso un notevole successo durante la discussione.

Sta per essere quasi ultimato inoltre, il primo lavoro per una rivista internazionale, scritto da

G. Russo che verrà postato nel mese di novembre sul sito riservato alla discussione degli articoli. Ci aspettiamo una discreta rilevanza internazionale da questi dati.

## 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.

Ricordiamo ai partecipanti che non ne hanno ancora fatto richiesta che vi è la possibilità di pagare il data manager come da prassi AMD. Coloro che hanno già ricevuto la prima tranche di pagamento possono richiedere il saldo pari al 30%. Le richieste saranno evase dopo nostra accurata verifica.

E' già stato postato sul sito riservato il primo articolo sui risultati del diabete di tipo 2. A ruota seguirà un secondo lavoro sul diabete di tipo 1 e sugli indicatori di qualità della vita rilevati con i questionari.

Anche da questi dati ci aspettiamo una discreta rilevanza internazionale.

## STUDIO START-DIAB

*(appropriata terapia antidiabetica orale nei pazienti di tipo 2 con scompenso metabolico: inerzia o solerzia terapeutica)*

Prosegue l'analisi statistica per la stesura di due lavori che sono in corso di scrittura e che presumibilmente saranno postati sul sito e inviati su riviste di impact factor nel mese di dicembre.

Uno dei possibili titoli del primo paper che sarà presentato potrebbe essere il seguente:

"The role of clinical inertia in goal attainment in type 2 diabetes: clinical and doctor-related motivational predictors of six month HbA1c normalisation: The START-DIAB prospective observational study by AMD".

## 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)*

Si son concluse con il mese di settembre le compilazioni delle schede di visita 2 da parte dei centri coinvolti e molti dei dati raccolti son già stati inseriti nel database.

Ricordiamo ai centri di restare a disposizione per la risoluzione di eventuali query che si potrebbero presentare in fase di inserimento dei dati.

E' stato inviato a Diabetes Care un secondo lavoro che porterà il nome di tutti gli sperimentatori coinvolti. "Sexual disorders at onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors"

Ci stiamo adoperando per continuare lo studio con raccolta dati ogni 2 anni, indipendentemente dal reperimento immediato o meno di ulteriori finanziamenti.

## STUDIO ACCEPT D

*(Studio clinico multicentrico randomizzato sull'efficacia dell'aspirina a basse dosi per la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti con diabete mellito trattati con statine)*

Si sta concludendo l'arruolamento che era stato prolungato per permettere di arrivare alla casistica richiesta.

Preghiamo i centri coinvolti di adoperarsi per dare una mano a raggiungere l'obiettivo, ricordando loro che per i data manager coinvolti è previsto un compenso proporzionale al numero di pazienti arruolati in aggiunta.

Con l'augurio di continuare a lavorare insieme in maniera così produttiva vi ricordiamo che restiamo a disposizione per qualsiasi dubbio o necessità ai seguenti indirizzi mail

elynada@gmail.com  
fondamd@aemmedi.it

Carlo Giorda - Direttore Rete di Ricerca AMD  
Elisa Nada - Principal Data Manager Rete di Ricerca AMD



## Subito! News

segreteria@aemmedi.it

### Confronto tra il trattamento intensivo multifattoriale precoce e la terapia convenzionale sullo stato di salute, sulla qualità di vita e sul grado di soddisfazione per il trattamento in soggetti con diabete di tipo 2, identificati mediante screening: dati dallo studio ADDITION-Europe

Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes mellitus patients (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial

A cura di



Annalisa Giandalia  
Messina



Giuseppina T. Russo  
Messina

Il trattamento intensivo dell'iperglicemia, dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia riduce il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti con diabete mellito [Gaede P, et al. *N Engl J Med* 2008]. Tuttavia, non esiste ad oggi consenso unanime su quale sia la gestione ottimale dei soggetti diabetici, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, anche perché il trattamento intensivo trova ancora oggi robuste riserve sia nei medici che nei pazienti. Tali riserve si fondano in parte sul timore di risvolti psicologici e psicosociali negativi del trattamento intensivo, oltre che sulla paura che un elevato grado di insoddisfazione verso la terapia si traduca in una scarsa compliance.

I PROMs (Patients Reported Outcomes Measures) possono rappresentare, in questo contesto, utili strumenti di valutazione della salute dei soggetti con malattie croniche, in quanto forniscono una misura di come i pazienti stessi percepiscono il loro stato di salute e di benessere fisico, mentale e sociale. Pertanto, molti autori ne suggeriscono l'uso *routinario* nella pratica clinica.

In questo studio, Van den Donk e colleghi si sono proposti di confrontare, in un'ampia coorte di soggetti con diabete mellito di tipo 2 di neodiagnosi, osservati per cinque anni, gli effetti del trattamento intensivo multifattoriale e della terapia convenzionale sullo stato di salute e sulla qualità di vita, valutati mediante questionari standardizzati.

La popolazione dello studio è quella dell'ADDITION-Europe (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care), un trial multicentrico randomizzato a gruppi paralleli, che ha coinvolto 343 ambulatori di medicina generale in Danimarca, Olanda e Regno Unito. Sono stati arruolati 3057 soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni, a cui è stata posta per la prima volta diagnosi di diabete mellito, a seguito di uno *screening* sistematico condotto secondo i criteri WHO.

Successivamente, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento intensivo per i principali fattori di rischio cardiovascolare (n=1678) o una terapia convenzionale (n=1379). I *targets* da raggiungere nel gruppo in trattamento intensivo erano: HbA1c <7.0% (53 mmol/mol), pressione arteriosa  $\leq$ 135/85 mmHg, colesterolo totale <5 mmol/l (195 mg/dl) in assenza di storia di cardiopatia ischemica e <4.5 mmol/l (175 mg/dl) nei soggetti con malattia cardiovascolare; l'aspirina è stata prescritta ai soggetti in trattamento con farmaci antipertensivi. Ai soggetti con valori pressori superiori a >120/80 mmHg e con storia di patologie cardiovascolari è stato aggiunto in terapia un ACE-inibitore. Dopo la pubblicazione dello Heart Protection Study, nell'algoritmo terapeutico è stato aggiunto il trattamento con statina in caso di valori di colesterolo totale  $\geq$ 3.5 mmol/l (135 mg/dl). Nel gruppo di soggetti in terapia convenzionale sono stati perseguiti *targets* meno severi, in accordo alle linee guida dei rispettivi Paesi. Al basale sono stati raccolti dati clinici, antropometrici e biochimici ed i partecipanti sono stati seguiti per un follow-up medio di 5.7 anni. Al termine dello studio, erano disponibili i dati di 1250 soggetti nel braccio in trattamento intensivo e di 967 soggetti nel gruppo in terapia convenzionale.

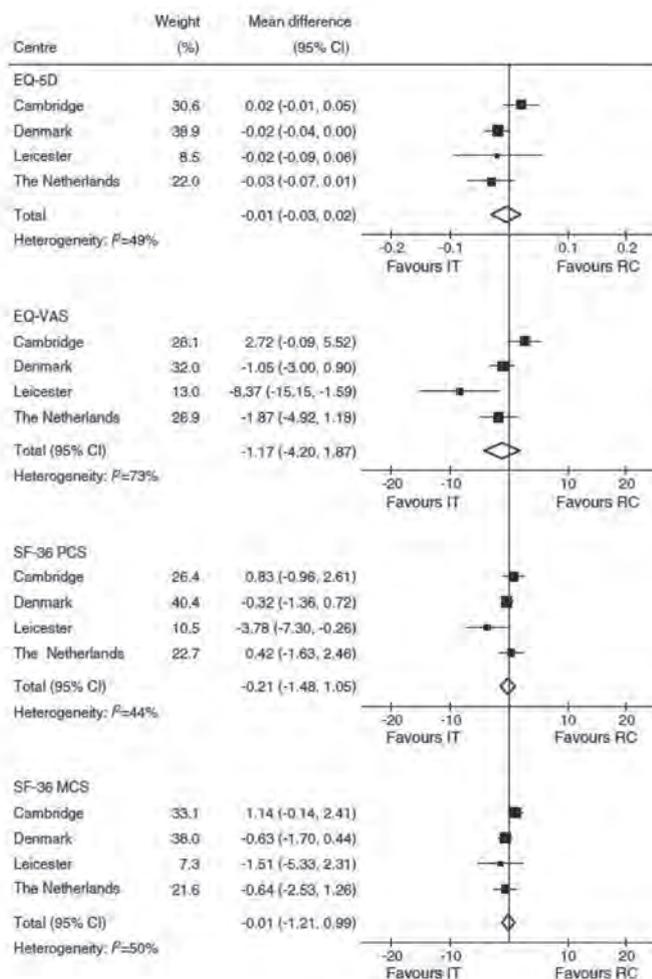
In questo studio, pubblicato sul numero di Aprile di *Diabetologia*, i ricercatori si sono prefissati di valutare l'impatto del trattamento intensivo precoce di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, già alla diagnosi, sullo stato di salute, la qualità di vita ed il grado di soddisfazione per il trattamento ipoglicemizzante, valutati mediante questionari standardizzati. A tale riguardo, è da notare che i pazienti diabetici, anche quelli sottoposti al trattamento intensivo, sono stati identificati mediante *screening* sistematico e quindi erano per definizione "asintomatici" al momento del reclutamento.

A tutti i partecipanti sono stati somministrati i seguenti questionari: l' Euroqol 5 Dimensions (EQ-5D), al basale e al follow-up; il 36-item Short Form Health Survey (SF-36), il Euroqol Visual Analogue Scale (EQ-VAS), il 12-item Short Form of the Well-Being Questionnaire, il Diabetes-specific quality of life (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life) ed il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire al follow-up.

Come mostrato dalla figura (riprodotta integralmente), non vi erano differenze, dopo 5 anni di follow-up, nello stato di salute misurato tramite EQ-5D, EQ-VAS, SF36PCS e SF36MCS, tra il gruppo in trattamento intensivo e quello in terapia convenzionale. I risultati dello EQ-5D, ad esempio, non si sono modificati durante il follow-up, con una mediana (interquartile range) di 0.85 (0.73-1.00) al basale e di 0.85 (0.73-1.00) al follow-up. Analogamente, non sono state osservate differenze significative tra i soggetti in trattamento intensivo e quelli in terapia convenzionale per quanto riguarda tutti gli altri parametri valutati tramite questionario.

Da notare come, paragonando i diversi centri coinvolti nello studio, solo nel centro di Leicester si osservavano migliori risultati ai test nel gruppo in trattamento intensivo. Gli Autori attribuiscono queste differenze al fatto che soltanto nel centro

**Fig. 2** Mean difference in health status between the IT and RC groups after 5 years of follow-up by centre (boxes) and pooled estimates (diamonds) calculated by random effects meta-analysis. The widths of the horizontal bars and diamonds denote the 95% CI, and the box sizes indicate the relative weight in the analysis. MCS, mental component scale; PCS, physical component scale.



di Leicester la cura venisse erogata da un *team* che comprendeva un medico specialista, un'infermiere specializzato nella cura del diabete, un dietista, nel contesto di centri diabetologici specializzati, di fatto quindi un team diabetologico dedicato. Al contrario, in tutti gli altri centri, la cura, sia essa convenzionale o intensiva, veniva erogata dai medici di medicina generale.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che il trattamento intensivo multifattoriale, in soggetti con diabete mellito di tipo 2 diagnosticato mediante screening, non si associa a differenze nello stato di salute e di benessere, nella qualità della vita e nel grado di soddisfazione verso la terapia ipoglicemizzante, rispetto alla terapia convenzionale. Questi dati sono ancora più incoraggianti perché il trattamento intensivo precoce non causa un peggioramento dello stato di salute/benessere percepito neanche quando, come in questo caso, si parte da valori basali elevati, dal momento che i pazienti *screenati* stavano "bene" al momento della diagnosi.

Recentemente, lo stesso gruppo di ricercatori aveva dimostrato, in questa stessa popolazione, come intraprendere da *subito* una terapia intensiva in pazienti diabetici di tipo 2 si associasse ad una modifica, non significativa, riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e morte rispetto ai pazienti trattati in modo convenzionale. [Griffin SJ, et al. Lancet. 2011],

Anche se resta da confermare l'efficacia sugli *outcomes* cardiovascolari, i risultati di Van den Donk e colleghi indicano che trattamento intensivo, *da subito* già alla diagnosi, non in-

fluenza negativamente i *patients-reported outcomes* dei soggetti diabetici, e le barriere ad un trattamento aggressivo forse stanno di più dalla parte del medico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Van den Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, Simmons RK, Sandbæk A, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Rutten GE. Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes mellitus patients (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Diabetologia*. 2013 Aug 20. [Epub ahead of print].
2. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008.
3. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, Sharp SJ, Simmons RK, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet*; 378(9786):156-67, 2011.

## Le news di questo numero

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

a cura di Marco Gallo

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

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

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



### Dieta mediterranea

#### Metanalisi italiana sugli effetti benefici della dieta mediterranea

5 dicembre 2008 – Una metanalisi italiana, pubblicata sul British Medical Journal dal Dott. Francesco Sofi e coll. (Firenze), ribadisce i vantaggi sulla salute della dieta mediterranea (ricca di frutta, verdura, legumi, cereali integrali e pesce, con olio d'oliva come fonte lipidica principale).

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica degli studi prospettici di coorte che avevano valutato la relazione tra dieta mediterranea, mortalità e incidenza di patologie croniche, censendo gli archivi di PubMed, Embase, Web of Science e quello della Cochrane Central Register of Controlled Trials, dal 1966 al giugno 2008. Sono stati inclusi 12 studi di prevenzione primaria, per un totale di oltre 1.500.000 soggetti seguiti per un periodo di tempo variabile tra 3 e 18 anni. L'analisi cumulativa di otto coorti (relative a 514.816 soggetti e a 33.576 decessi) ha mostrato come un aumento di due punti in un punteggio di adesione alla dieta si associava a una riduzione significativa del rischio di mortalità (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,89 a 0,94). Un effetto vantaggioso simile è emerso nella relazione tra adesione alla dieta mediterranea e mortalità cardiovascolare (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,87 a 0,95), incidenza di neoplasie o mortalità tumorale (0,94; IC 95% da 0,92 a 0,96), e incidenza di malattie neurodegenerative quali il morbo di Parkinson e quello di Alzheimer (0,87; IC 95% da 0,80 a 0,96).

Lo studio, oltre a sottolineare i vantaggi del modello mediterraneo di alimentazione (pur nei limiti delle differenze dietetiche esistenti tra i diversi studi valutati), evidenzia la possibilità di utilizzare un punteggio per stimare l'adesione a tale dieta e per la correlazione dei suoi effetti nella prevenzione primaria di importanti patologie croniche.

BMJ 2008;337:a1344.

#### Dieta mediterranea, uova e rischio cardiovascolare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Educazione, conteggio dei carboidrati e sistema DID

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

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

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

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

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

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

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

## Ipoglicemie e Pronto soccorso

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

(Roberta Manti)

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

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

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

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

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

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

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

## Diabete e contraccezione

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

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

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

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

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

Obstetrics & Gynecology 2006;107:1070-1074.

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

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

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

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

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

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

## Terapia con liraglutide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Diabete e gravidanza

### Diabete gestazionale: stima del rischio e incremento dell'attività fisica

20 dicembre 2010 – Il diabete gestazionale (GDM, gestational diabetes mellitus) si associa a un incremento del tasso di complicanze ante- e perinatali, a un'aumentata probabilità di sviluppare diabete negli anni successivi per la madre e a una maggior incidenza di sovrappeso, sindrome metabolica e diabete di tipo 2 nei figli. Poter stimare in maniera attendibile la probabilità d'insorgenza di GDM in una donna che desideri intraprendere una gravidanza potrebbe aiutare a fornire migliori strategie di prevenzione. Tra i fattori predittivi noti vi sono l'età avanzata della madre, il BMI pre-gravidico, la familiarità per diabete e l'aumento ponderale in fase adolescenziale.

In uno studio, pubblicato dalla Dott.ssa Erica P. Gunderson e coll. (Oakland, California; USA), si è cercato di valutare l'utilità prognostica di alcuni fattori di rischio cardiometabolico prima del concepimento nel predire la probabilità di sviluppare diabete in corso di gravidanza. Gli autori hanno valutato 1164 donne non diabetiche prima della gravidanza che avevano partorito nel periodo compreso tra il 1985 e il 2006, nell'ambito dello studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). L'analisi di regressione logistica multivariata, aggiustata per etnia, età, parità, ordine di nascita e altre variabili, ha rilevato come la presenza di iperglicemia a digiuno (IFG, impaired fasting glucose; 100-125 vs. < 90 mg/dl), di iperinsulinemia basale (>15-20 vs. < 10 mcU/ml) e di bassi livelli di colesterolo HDL (< 40 vs. > 50 mg/dl) prima della gravidanza si associassero in maniera diretta con la futura comparsa di GDM, con degli OR massimi per l'IFG (4,74; IC 95% da 2,14 a 10,51) e minori per gli altri due fattori (OR rispettivamente di 2,36 e 3,07;  $p < 0,01$  per tutti i confronti). Tra le donne sovrappeso, il 26,7% di quelle con  $\geq 1$  fattore di rischio cardiometabolico pre-gravidico ha sviluppato GDM, rispetto al 7,4% di quelle con nessuno di essi, a testimoniare come le alterazioni metaboliche precedano l'insorgenza del diabete. Gli autori propongono d'includere tali analisi nelle valutazioni da proporre alle donne che manifestino l'intenzione di concepire.

Per coloro che invece hanno già sviluppato un GDM, in

Canada viene proposto un metodo alternativo per aumentare l'attività fisica. Ricercatori del St. Michael's Hospital di Toronto (Dott. Howard Berger e coll.) stanno conducendo un programma che prevede la fornitura, a tali donne, di una console di gioco (Wii Sport e Wii Fit Plus) e due programmi per promuovere l'attività motoria in modo divertente, e ridurre in tal modo la glicemia e il fabbisogno insulinico. L'originale soluzione adottata è motivata anche dalle rigide condizioni climatiche del Canada, che possono ostacolare l'attività fisica all'aperto delle future mamme, sopperendo inoltre ai problemi di tempo adottati dalla maggior parte delle pazienti a giustificazione della propria sedentarietà.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Roberta Manti)

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

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

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

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

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

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

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

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

