

JAMD

THE JOURNAL OF AMD

RIVISTA TRIMESTRALE

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

J AMD - The Journal of AMD
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Sandro Gentile

Editors

Marco Gallo
Giuseppina Russo
Basilio Pintaudi

Co-Editors

Maria Linda Casagrande
Andrea Da Porto
Stefano De Riu
Iole Gaeta
Ada Maffettone

Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito
journal@jamd.it

Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

Finito di stampare nel mese di novembre 2016

Copyright

Il materiale pubblicato sulla copertina di J AMD è disponibile sotto licenza Creative Commons - Attribuzione 3.0 Unported -. Le immagini in essa contenute sono di proprietà di Marta Monge o della piattaforma The Noun Project (autori Miguel C Balandrano, Oliviu Stoian, Megan Mitchell, hunotika) e modificate da Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso (SIL open font licence).

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Nicoletta Musacchio

Vice-Presidente

Domenico Mannino

Consiglieri

Amodio Botta
Maria Calabrese
Francesco Calcaterra
Riccardo Candido
Alfonso Gigante
Giuliana La Penna
Sergio Leotta
Antonino Lo Presti
Maria Chantal Ponziani

Segretario

Mauro Ragonese

Presidenti regionali

Abruzzo V. Montani

Calabria F. Castro

Campania E. Rossi

Emilia Romagna G. Laffi

Friuli-Venezia Giulia P. Li Volsi

Lazio G. Santantonio

Liguria P. Ponzani

Lombardia P. Ruggeri

Marche G. Garrapa

Molise A. Antonelli

Piemonte-Valle d'Aosta A. Ozzello

Puglia-Basilicata L. De Candia

Sardegna G. Guaita

Sicilia A. Costa

Toscana G. Di Cianni

Umbria C. Marino

Veneto-Trentino Alto Adige G. Sartore

INDICE

EDITORIALI

- 145** **Tempi supplementari - Extra time**
L. Monge
- 147** **I nuovi LEA nella nostra pratica clinica quotidiana - New LEA in daily clinical practice**
C. Suraci, A. Ozzello
- 150** **Lettera al Ministro della Salute - Letter to the Minister of Health**
AMD, SID, SIEDP
- 154** **Il dolce nemico - Our sweet enemy**
N. Musacchio
- 156** **Cibo e salute: raccogliere la sfida con curiosità e competenza - Food and health: the challenge with curiosity and competence**
A. Pezzana, L. De Carli, A. Castelli

REVIEWS

- 159** **Diabete e inquinamento ambientale: un problema emergente - Diabetes and air pollution: an emerging problem**
E. Della Volpe, M. Petrizzo, K. Esposito
- 163** **Diabete e parodontopatia - Diabetes and parodontopathy**
L. Lione
- 172** **Il microbiota e le malattie diabetiche. Una succinta review - Microbiota and metabolic disease. A brief review**
R. Fornengo

ARTICOLI ORIGINALI

- 179** **Trattamento dell'ipoglicemia da attività sportiva in diabetici tipo 1 mediante l'uso di un integratore liquido contenente glucosio, tiamina e manganese - Treatment of exercise related hypoglycemia in people with type 1 diabetes mellitus by a liquid supplement containing glucose, thiamine and manganese**
C. De Fazio, S. Gentile, F. Strollo, V. Russo, G. Corigliano
- 187** **Efficacia dell'educazione alimentare di gruppo: esperienza presso un ambulatorio dietistico - Effectiveness of nutritional group-education in a dietitian outpatients clinic**
A. Alessiato, C. Linzalata, D. Marzano, L. Cuccia., C.B. Giorda

SURVEYS AMD

- 195** Report finale della web survey intitolata «Indagine AMD sulle pratiche dei servizi di diabetologia inerenti il monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell'adesione del paziente al trattamento» - Final report of the web survey entitled «AMD survey on practices of diabetes clinics: assessment of data of self-monitoring blood glucose and patient treatment adherence»
M.C. Rossi, A. Nicolucci, C. Giorda, P. Di Bartolo, A. Ozzello, A. Ceriello

LE NEWS DI AMD

- 206** Newsletter Annali AMD n. 16 - AMD Annals n. 16
- 208** Newsletter Rete di Ricerca n. 32 - AMD Research Network n. 32
- 210** Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup

I Soci AMD ricordano la collega Antonella Franzè, persona solare e collega stimata, prematuramente scomparsa nei mesi scorsi. Rinnoviamo a Mauro Ragonese, Segretario dell'Associazione, ed alla famiglia tutta le più sentite condoglianze per la tragica perdita.

TEMI

Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche
- Clinical Competence - Educazione terapeutica - Epidemiologia - Governo clinico - HTA - Metodologia e formazione
- Miglioramento e qualità dell'esistenza diabetologica - Normative e politica sanitaria - Organizzazione e modelli assistenziali - PDTA - Ricerca clinica, sanitaria e translazionale
- Vita associativa AMD - Associazionismo

Tempi supplementari

Extra time



L. Monge¹

amd-to.monge@alma.it

Il terzo numero di JAMD si apre con due editoriali a “invito” su temi di particolare attualità.

Il primo, curato da due esperti AMD sull’argomento, Concetta Suraci e Alessandro Ozzello, riflette sui LEA recentemente approvati. A partire dalla lettera inviata congiuntamente delle Società Scientifiche AMD, SID, SIEDP al Ministro Lorenzin nello scorso luglio, e qui allegata, l’editoriale analizza che cosa rappresentano i nuovi LEA nel nostro quotidiano e ci propone strumenti di interpretazione e applicazione delle novità in campo diabetologico, che speriamo suscitino un dibattito partecipato da parte di tutti voi. Un tema che per l’importanza certamente riprenderemo nei prossimi numeri di JAMD.

Il secondo è un editoriale collage che ha come filo rosso la relazione “cibo e salute”. Nicoletta Musacchio è stata invitata a Terra Madre - Salone del Gusto, svoltosi con grande successo a Torino lo scorso settembre, come relatore a un’importante tavola rotonda internazionale che ha visto tra gli altri partecipanti la Prof.ssa Marion Nestlè, un’autorità nel campo della nutrizione. Un incontro dedicato allo zucchero dal titolo “Il dolce nemico”, per un pubblico non solo tecnico, ma competente ed estremamente interessato. Vi propongo la trascrizione del suo intervento, che descrive puntualmente l’originale sensibilità di AMD sul problema cibo e salute, e a questo collego uno scritto del dietologo Andrea Pezzana, coordinatore dell’Executive Master “Cibo e Salute” in corso presso la Facoltà di Scienze Gastronomiche di Pollenzo a cui AMD è stata invitata a partecipare nella definizione e nell’attuazione del percorso didattico. Un percorso ricco, multispecialistico, estremamente innovativo che consolida la nostra amicizia e collaborazione con Slow Food.

¹ Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Ma il terzo numero di JAMD è soprattutto il numero dell’VIII Convegno nazionale della Fondazione AMD che si svolgerà a Palermo i prossimi 17-19 novembre, un congresso che ospita, oltre ai temi istituzionali e tradizionali di AMD e della diabetologia italiana, alcuni argomenti meno affrontati, alcuni addirittura inediti, nei nostri incontri.

Proprio come omaggio a questi nuovi temi, JAMD ha voluto offrire come anteprima tre rassegne curate da esperti nei singoli settori: Katherine Esposito che ci parla delle relazioni pericolose tra inquinamento ambientale e diabete; Luca Lione, ideatore e coordinatore del Gruppo a progetto Oral Care, che ci parla di parodontopatia e diabete; Riccardo Fornengo, che dopo gli interventi agli incontri congiunti con OSDI e Slow Food alla Colombara, ci racconta dei legami tra diabete, obesità e microbioma, o meglio, microbiota. Anche in questo numero non mancano originali esperienze diabetologiche. Gerardo Corigliano affronta il tema dell’ipoglicemia in corso di attività sportiva e della sua correzione rapida ed efficace; la dietista Alessiato ci racconta un percorso strutturato di educazione alimentare di gruppo svolto nell’ASL di Chieri.

Infine, l’indagine di AMD sulle pratiche dei servizi di diabetologia in relazione al monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell’adesione del paziente al trattamento, presentata dal Gruppo Annali e dal Gruppo Governo Clinico, fornisce rilevanti informazioni sulle possibili barriere che limitano l’ottimizzazione di questi aspetti nella prospettiva della pianificazione di iniziative di monitoraggio e di formazione dedicate.

Questo numero è inoltre impreziosito da due Supplementi di altissima qualità.

Il primo è dedicato all’innovazione in campo di terapia insulinica nel diabete di tipo 2, ed è in realtà il

“sequel” del numero pubblicato lo scorso anno, gli stessi autori Carlo Giorda, Antonio Nicolucci, Gian Paolo Fadini e Agostino Consoli si misurano sui più recenti sviluppi, sempre su questo specifico tema. Un interessante, quanto necessario, approfondimento.

Il secondo Supplemento presenta la sintesi sotto forma di articoli delle tesi del primo corso di formazione manageriale Management Innovation in Diabetology (MIND-AMD), progettato ed erogato dalla SDA Bocconi School of Management in partnership con AMD. Svoltosi a Milano da ottobre 2015 a marzo 2016, è stata una vera novità nel panorama formativo dia-

betologico. Un corso che ha formato 25 diabetologi sull'organizzazione dei processi di cura, “proiettandoli in una diabetologia moderna, realista, fatta di conoscenza, linguaggio, appropriatezza, consapevolezza, organizzazione”. Con grande soddisfazione JAMD offre alla diabetologia i prodotti di questo percorso. Sul sito di JAMD saranno disponibili le tesi nella loro versione integrale.

Lascio quindi spazio a questo ricchissimo numero, scusandomi per il peso supplementare della vostra cartella congressuale.

Buona lettura.

I nuovi LEA nella nostra pratica clinica quotidiana

New LEA in daily clinical practice



C. Suraci¹, A. Ozzello²

suraci.concetta@gmail.com

Con il nuovo DPCM LEA, in attesa di promulgazione, dopo l'approvazione della Conferenza Stato Regioni dello scorso 7 settembre, le linee d'indirizzo per l'assistenza delle persone diabetiche, del Piano Nazionale della malattia diabetica, del decreto di ammodernamento della medesima a livello ospedaliero e territoriale e del Patto della salute, s'incontrano al "livello distrettuale" e si identificano in un "repertorio di strumenti", prestazioni servizi, farmaci e dispositivi medici spendibili per costruire i percorsi diagnostico terapeutici e assistenziali.

Sembra opportuna una presentazione del documento ai medici, che con le prestazioni attribuite alla disciplina 19, endocrinologia, e quelle delle varie discipline sanitarie coinvolte nella cura del diabete e delle sue complicanze, dovranno erogare l'assistenza essenziale alle persone con diabete mellito secondo i principi delle attività di provata efficacia.

L'augurio è che, familiarizzando con il DPCM, si apra un confronto tra le parti interessate per contribuire a chiarire gli elementi di raccordo, attuativo e integrativo, a livello nazionale e regionale, per un'assistenza equa, uniforme e sostenibile che renda possibile la realizzazione del Chronic Care Model e la valorizzazione del ruolo dello specialista nella declinazione di una strategia di cura personalizzata e condivisa con il paziente e supportata dal sistema, come ci dettano le linee guida.

IL PROVVEDIMENTO

Lo schema di provvedimento è articolato in sei Capi:

– Capo I identifica i tre livelli essenziali della "Pre-

venzione collettiva e sanità pubblica", della "Assistenza distrettuale" e della "Assistenza ospedaliera", ciascuno dei quali si articola in "attività, servizi e prestazioni".

- Capo II è dedicato al livello della "Prevenzione collettiva e sanità pubblica";
- Capo III è dedicato alla "Assistenza distrettuale".
- Capo IV è dedicato alla "Assistenza sociosanitaria"
- Capo V è dedicato al livello della "Assistenza ospedaliera"
- Capo VI è dedicato all'assistenza specifica a particolari categorie di assistiti.

Il nuovo DPCM ribadisce l'articolazione dell'assistenza in erogazione di servizi e prestazioni, articolata su tre livelli: assistenza ospedaliera, distrettuale, prevenzione collettiva e sanità pubblica; nel corpo principale del documento sono richiamati vari allegati che contengono le specifiche operative.

Per quanto riguarda l'assistenza ospedaliera, particolare attenzione è stata dedicata all'appropriatezza organizzativa; è stato effettuato un aggiornamento della lista dei DRG "potenzialmente inappropriati" in regime di ricovero ordinario (le Regioni dovranno fissare le percentuali di ricoveri effettuabili appropriatamente e le misure volte a disincentivare i ricoveri inappropriati), definita la lista delle procedure trasferibili dal ricovero diurno chirurgico (day surgery) al regime ambulatoriale ed esplicitati i criteri di appropriatezza per tutti i regimi di ricovero (Allegato 6).

L'assistenza per le persone con diabete si realizza principalmente a livello distrettuale ove coinvolge quasi tutte le sottoarticolazioni previste nell'art. 3 del DPCM: assistenza sanitaria di base, emergenza sanitaria territoriale, assistenza farmaceutica, assistenza integrativa, assistenza specialistica ambulatoriale, assistenza protesica, assistenza termale, assistenza socio-sanitaria domiciliare e territoriale, e assisten-

¹ U.O di Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Sandro Pertini, Roma.

² S.S.V.D. Diabetologia a Malattie Metaboliche, ASL TO3, Ospedali Riuniti di Pinerolo (TO).

za socio-sanitaria residenziale e semiresidenziale. Da sottolineare la stretta connessione tra il sociale e il sanitario per la promozione-produzione di salute come risposta alla complessità della malattia e a quella del malato come persona. L'assistenza socio-sanitaria, inclusa nel livello dell'assistenza distrettuale, prevede l'erogazione di percorsi assistenziali integrati in specifiche aree che possono interessare anche i pazienti diabetici (ad esempio persone non autosufficienti, con disabilità, ma anche assistenza semiresidenziale e residenziale alle persone non autosufficienti).

CAMBIA IL TAVOLO DI LAVORO DEL DIABETOLOGO?

Il documento (sostitutivo del DPCM 29 novembre 2001 e dei provvedimenti attualmente in vigore) si propone come la fonte primaria per la definizione delle "attività, dei servizi e delle prestazioni" garantite ai cittadini con le risorse pubbliche messe a disposizione del Servizio sanitario nazionale.

Per la persona con diabete l'assistenza si concretizza nell'accessibilità a prestazioni, visite della medicina di base, visite specialistiche, esami di laboratorio o strumentali, e alla prescrizione di farmaci e/o dispositivi medici, trattamenti curativi e/o riabilitativi (ortesi e protesi), vaccinazioni, ecc. che previa attestazione di patologia da parte dello specialista, alla prima visita, l'unica non esente, escludono la partecipazione alla spesa da parte del paziente (Allegato 8). Le modalità di questa erogazione sono decise dalle Regioni (art. 15 DCPM).

Nell'attività quotidiana il medico, di medicina generale, l'endocrinologo/diabetologo e tutti gli altri specialisti coinvolti nell'assistenza delle persone affette da diabete, deve avvalersi delle prestazioni specialistiche previste nell'Allegato 4, anche per la prescrizione dei presidi (Allegato 3) e dell'assistenza protesica (Allegato 5). Inoltre deve tenere presente l'Allegato 8 dove troviamo la tabella delle prestazioni esenti per patologia.

Questi documenti ("liste" o "nomenclatori") costituiscono la "scrittura del diabete/diabetologo" cui il sanitario attinge per dare una risposta concreta al bisogno del paziente.

Nel rimandare alla lettura del testo, facciamo alcuni esempi di quelle che possono essere le spigolosità da chiarire.

Per quanto riguarda le liste delle prestazioni tro-

viamo novità rilevanti come l'inserimento del "Monitoraggio dinamico della glicemia (Holter glicemico). Incluso: addestramento del paziente all'uso dell'apparecchio". Nella pratica quotidiana la dizione fa pensare a chi erogherà questa prestazione, diabetologi e infermieri, all'educazione all'impiego interpretativo e decisionale delle informazioni che tali sistemi di autodiagnosi propongono come supporto alla cura e quindi a un processo continuo di supporto e non a un prodotto "fatto e finito"; quante saranno le prestazioni di educazione prescrivibili?

LUCI E OMBRE: GLI SNODI DECISIONALI

La sostituzione della prestazione 89.01 "Anamnesi e valutazione breve" con la "Visita di controllo necessaria al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti" è una soluzione al problema delle visite necessarie per il follow-up della malattia diabetica?

Nel DPCM la prestazione "Visita di controllo" non ha un codice disciplina, che sarà attribuito come specifica la "Nota: il prescrittore identifica la tipologia di visita richiesta ed il relativo codice tra quelli presenti nel nomenclatore della specialistica ambulatoriale". Chi sarà il prescrittore? Quante visite di controllo saranno autorizzabili per ogni disciplina? Quante volte il paziente avrà diritto a un riferimento specialistico in caso di transitorio aggravamento del compenso glicemico, nefrologico o altro?

Quest'ambiguità può generare un problema interpretativo sia amministrativo, con la richiesta di un ticket come se si trattasse di una "prima visita" (89.7A.8 o 89.7) quella in cui viene rilasciato l'attestato di patologia e che da diritto all'esenzione permanente, sia di appropriata gestione clinica se le visite per il follow-up delle complicanze, specificate in dettaglio, non vengono riconosciute come prestazioni esenti (ad esempio la visita cardiologica o degli altri specialisti coinvolti nel monitoraggio/prevenzione delle complicanze d'organo che vengono identificate dal prescrittore dovranno essere tutte codificate come visita di controllo e pertanto esenti dal pagamento del ticket).

L'inserimento della creatininemia e dell'educazione terapeutica nella tabella delle prestazioni esenti (Allegato 8) era da tempo atteso e promesso: finalmente è realtà effettiva appena i LEA saranno pubblicati, anche prima della entrata in vigore del nuovo No-

menclatore Tariffario delle prestazioni specialistiche (norme transitorie art.63 del DPCM).

Le prestazioni che comportano l'erogazione dei presidi per i pazienti affetti da malattia diabetica (Allegato 3) sembrerebbero assicurare anche le nuove tecnologie (CGM e FGM), ma tale dato deve trovare conferma, a nostro avviso in un riferimento esplicito da parte del Ministero. Il documento precisa che le regioni disciplineranno le modalità di accertamento del diritto alle prestazioni, le modalità di fornitura dei prodotti e i quantitativi massimi concedibili sulla base del fabbisogno determinato in funzione del livello di gravità della malattia (legge 24.11.2003) Per quanto riguarda l'assistenza protesica (Allegato 5) resta l'assenza delle calzature di serie per la pre-

venzione primaria delle ulcere del piede nei diabetici neuropatici o con malformazioni. Questo potrebbe comportare un aumento di spesa (si chiederanno sempre calzature su misura o non si effettuerà prevenzione primaria dell'ulcera?).

CONCLUSIONE

I documenti d'indirizzo per la tutela della salute delle persone con diabete hanno definito ruoli, responsabilità e attività dei sanitari, obiettivi, indicatori e metodologia di erogazione dell'assistenza, nei LEA si devono riconoscere gli strumenti per costruire i percorsi per assicurare un'offerta sanitaria appropriata ai risultati di salute.



Roma, 26 luglio 2016

Gent.ma On.le
Beatrice Lorenzin
Ministro della Salute
Viale Giorgio Ribotta, 5
00144 Roma

Oggetto: Suggerimenti su una più uniforme applicazione dei LEA a livello nazionale

Gent.ma Sig.ra Ministro,
assicurare la tutela della salute mediante l'erogazione di attività/prestazioni e servizi (definizione LEA 2001) per ottenere obiettivi terapeutici (clinici, di salute, e di partecipazione attiva del paziente), per la diagnosi e il trattamento, farmacologico e non (anche comportamentale) del diabete e delle complicanze correlate, significa garantire la continuità di cure e permettere alla persona con diabete di mantenere nel tempo obiettivi terapeutici personalizzati. Tutto ciò può essere realizzato attraverso l'accessibilità a attività di provata efficacia, identificate nei livelli essenziali di assistenza come prestazioni facenti parte del nomenclatore tariffario nazionale e regionali, che siano integrate in Percorsi Diagnostico Terapeutici-Assistenziali (PDTA) appropriati a realizzare esiti di salute come la riduzione della morbilità e dei ricoveri, della mortalità prematura e l'aumento della durata di vita e della sua qualità.

Più precisamente le attività e gli obiettivi terapeutici per le persone con diabete possono essere sintetizzati in:

1. Diagnosi e trattamento della malattia per raggiungere e mantenere un adeguato compenso metabolico personalizzato
2. Prevenzione, diagnosi e trattamento delle complicanze acute e croniche della malattia diabetica
3. Empowerment del paziente finalizzato a supportare e garantire l'adesione al programma di cura

Le prestazioni, attualmente codificate nei LEA, di ricovero (livello assistenza ospedaliera - SDO, DRG), della specialistica e della diagnostica (livello distret-

tuale: Nomenclatore Tariffario - prestazioni specialistiche), di interventi di prevenzione primaria (livello di vita collettiva e ambiente di lavoro - finanziamento forfettario) devono essere ricondotte alle attività necessarie per realizzare l'assistenza diabetologica così come declinata dal Piano Nazionale per la Malattia Diabetica che riconosce la necessità di un approccio secondo il Chronic Care Model.

Pure apprezzando gli sforzi e l'impegno del Governo e del Ministero della sanità nella emanazione dei nuovi LEA ed in particolare nell'aver tenuto conto dei bisogni delle persone affette da diabete mellito (revisione delle prestazioni esenti) non possiamo fare a meno di segnalare alcuni punti che potrebbero avere un impatto negativo sulla assistenza alla persona con diabete.

È auspicabile che l'attuazione dei nuovi LEA possa essere preceduta da un documento di indirizzo per la corretta erogazione dei disposti in esso contenuti onde evitare interpretazioni che possono creare difformità trattamento nella loro applicazione.

Di seguito i punti critici che nostro avviso meritano di essere rivisti.

CODIFICA DI ALCUNE PRESTAZIONI

È stata codificata una prima visita endocrinologica (89.7A.8) che recita "incluso: eventuale stesura del piano nutrizionale ed eventuale applicazione di microinfusore sottocute); sicuramente si riferisce alla applicazione del microinfusore per la somministrazione di insulina sottocute. Il microinfusore non è applicabile nel corso della prima visita e se questa dizione fosse stata dettata da un riconoscimento economico superiore alla visita di controllo, non si capisce perché tale prestazione debba essere a carico del paziente (infatti non è inclusa nell'allegato 8 che individua le prestazioni esenti).

Così come in tale allegato 8 non viene chiarito che la visita diabetologia (89.7) che viene erogata ad un paziente diabetico (già esente per patologia) per la prima volta presso un nuovo servizio di diabetologia debba essere considerata, per il paziente, come "vi-

sita di controllo per il monitoraggio della malattia” e come tale esente dal pagamento del ticket. Si deve tener presente che nel percorso assistenziale della persona con diabete ci sarà solo una prima visita diabetologica/endocrinologica, alla diagnosi, in cui viene rilasciato l’attestato di patologia, che dura tutta la vita (DM 23 novembre 2012), ai fine dell’esenzione dal pagamento del ticket.

Pertanto si suggerisce/chiede che in fase di documento esplicativo (circolare interpretativa) venga risolto tale problema. Una possibile soluzione potrebbe essere che il codice per la prima visita 89.7A.8 o 89.7, qualora si riferisca ad una visita successiva alla prima presso un nuovo servizio di diabetologia o presso una città/regione diversa, sia riconosciuta esente dal pagamento del ticket.

D’altra parte il legislatore ha usato un termine “generico” che può abbracciare le varie tipologie di visita nel paziente diabetico.

VISITA DI CONTROLLO necessaria al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti ed alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti*.

La preoccupazione è che la dizione visita di controllo anche se non è riportato un codice possa creare a livello “amministrativo” delle varie ASL qualche dubbio o diverse interpretazioni e pertanto sarebbe utile specificare che anche la prima visita (89.7A.8 o 89.7) è in esenzione qualora si riferisca ad una visita successiva a quella in cui viene rilasciato l’attestato di patologia.

Inoltre sempre per una più uniforme applicazione sul territorio nazionale in relazione all’Allegato 8 (esenzioni per patologia) si suggerisce di specificare bene il concetto delle “visite di controllo” in modo che in sede di applicazione le visite per il follow-up delle complicanze siano, specificate in dettaglio, riconosciute come prestazioni esenti (ad esempio la visita cardiologica o degli altri specialisti coinvolti nel monitoraggio/prevenzione delle complicanze d’organo che vengono identificate dal prescrittore dovranno essere tutte codificate come visita di controllo e pertanto esenti dal pagamento del ticket).

Si precisa il significato di “monitoraggio della malattia”: “tenere sotto controllo la malattia” non at-

* Il prescrittore identifica la tipologia di visita richiesta ed il relativo codice tra quelli presenti nel nomenclatore della specialistica ambulatoriale.

tiene solo al compenso glicemico e alle relative scelte terapeutiche in quanto gli obiettivi glicemici devono variare in presenza/ assenza di comorbidità, complicanze d’organo, aggravamenti ma anche per il contrario, assenza di complicazioni cliniche, in cui gli obiettivi saranno più stringenti e non solo per la glicemia ma anche per gli altri fattori di rischio modificabili. Si deve precisare quindi a chi va ascritta la responsabilità di pianificare obiettivi, trattamenti e risultati in un appropriato bilancio di rischio/beneficio e chi deve sorvegliare il programma di salute.

Desideriamo inoltre segnalare che:

1) non compare più nell’elenco delle prestazioni esenti ticket la voce “Esame fundus oculi”, precedentemente associata al codice 95.09.1, ma solamente la prestazione 95.02 “PRIMA VISITA OCULISTICA. Incluso: ESAME DEL VISUS, REFRAZIONE CON EVENTUALE PRESCRIZIONE DI LENTI, TONOMETRIA, BIOMICROSCOPIA, FUNDUS OCULI CON O SENZA MIDRIASI FARMACOLOGICA”

2) non compare fra le terapie della retinopatia diabetica alcuna menzione delle iniezioni intravitreali di farmaci antiangiogenici e/o steroidei.

Tali riscontri sono in netto contrasto con le indicazioni univoche della letteratura internazionale, riassunte nell’edizione 2015 delle “Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia” (<http://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/109-complicanze-del-diabete/1393-linee-guida-per-lo-screening-e-diagnostica-e-trattamento-della-retinopatia-in-italia-2013>):

a) La retinopatia diabetica rimane la prima causa di cecità in età lavorativa e la prevenzione del danno visivo si attua principalmente con lo screening mediante esame del fundus oculi, eseguito con oftalmoscopia oppure retinografia. Visto il numero elevato e in crescente aumento dei pazienti diabetici, potrebbe risultare poco sostenibile una visita oculistica completa. Il precedente nomenclatore consentiva di eseguire lo screening della retinopatia diabetica anche nei centri di diabetologia, in collaborazione con i centri oculistici. Pur senza raggiungere i livelli di capillarità del Regno Unito, dove è stata messa in opera una rete di centri screening che copre tutto il territorio nazionale mediante retinografia digitale appoggiata a sistemi di telescreening, è stato finora possibile attuare almeno un embrione di screening sistematico che ora risulta disincentivato dal nuovo nomenclatore, che rimborsa solo la visita oculistica completa.

b) L’edema maculare rappresenta ormai la prima causa di perdita della vista nel diabete. Nelle sue

manifestazioni più gravi, che coinvolgono il centro della fovea, esso è trattabile con successo e con recupero di funzione visiva mediante iniezioni intravitreali di farmaci anti angiogenici (antagonisti del Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) e/o steroidei in varie formulazioni. Pur esprimendo apprezzamento per l'inclusione dell'esame 95.03.3 (TOMOGRAFIA RETINICA – OCT a luce coerente), parte integrante della valutazione diagnostica dell'edema maculare diabetico, si sottolinea che la mancata inclusione nel Nomenclatore di forme altamente efficaci di terapia è potenzialmente dannoso per la salvaguardia della funzione visiva nei pazienti diabetici.

La mancata inclusione delle voci “Esame del fundus”, “Fotografia del fondo oculare” e “Iniezione di farmaci intravitreali” preclude le forme più moderne sia di prevenzione (screening di massa mediante retinografia digitale e le sue possibili applicazioni in telemedicina) che di cura della retinopatia diabetica, con conseguenze necessariamente negative sulla funzione visiva dei pazienti. La Società Italiana di Diabetologia (SID), l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Oftalmologica Italiana (SOI) chiedono pertanto che il documento Pacchetti Prestazionali Nuovo Nomenclatore, alla voce 013 - .250 - Diabete Mellito, venga integrato per consentire il rimborso esente ticket delle seguenti prestazioni, al fine di consentire un percorso completo di prevenzione, diagnosi e terapia della retinopatia diabetica:

95.09.1 – Esame fundus oculi

95.11 – Fotografia del fondo oculare

H 12.92.1 - Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche (incluso costo del farmaco)

Allegato 3 (presidi per persone affette da malattia diabetica e da malattie rare)

Viene riportato

APPARECCHI PER LA MISURAZIONE DELLA GLICEMIA	
Apparecchio per la misurazione della glicemia	W0201060102 Z12040115
Apparecchio per la misurazione della chetonemia	W020106019099
MICROINFUSORI PER LA SOMMINISTRAZIONE PROGRAMMATA DELL'INSULINA	
Microinfusori	Z1204021601
Set per la somministrazione dell'insulina con il microinfusore	A030401

I sensori per il monitoraggio in continuo della glicemia potrebbero essere riconducibili al codice Z12040115 (come dall'elenco della Classificazione Nazionale dei dispositivi medici del Ministero), ma a nostro avviso andrebbero specificati e verificati i codici (alcuni sensori non hanno il codice Z12040115) altrimenti potrebbero verificarsi problemi per i pazienti, ad esempio, in trattamento con sistema integrato (microinfusore+ CGM). Infatti nell'elenco ministeriale anche alcuni apparecchi per la semplice misurazione puntuale della glicemia hanno questo stesso codice.

Infine vogliamo sottolineare il binomio prestazione-attività/servizi: nel Nomenclatore Tariffario al livello di assistenza distrettuale, specialistica ambulatoriale, deve essere individuabile ciascuna delle prestazioni necessarie a costruire il PDTA, in modo da poter realmente erogare attività e servizi, per realizzare gli obiettivi, definiti nel piano terapeutico personalizzato, appropriati al bisogno del paziente e per le condizioni correlate alla malattia, in modo uniforme a livello nazionale. Questo deve essere assicurato sia per l'assistenza territoriale che a livello di ricovero.

Nel Nomenclatore Tariffario per molte prestazioni endocrino/diabetologiche non sono specificate, nella descrizione, quelle attività di provata efficacia riferite alle linee guida nazionali, che sono fondamentali per conseguire obiettivi terapeutici e risultati di salute con l'autogestione o partecipazione attiva del paziente a casa sua; oppure alcune attività sono descritte in prestazioni erogabili solo per alcune discipline e quindi per pazienti con quelle malattie (esempio educazione – psichiatria, allergologia). In particolare il sistema in genere, utenti, decisori e operatori non identifica l'educazione terapeutica come un atto medico (definizione 2006) o la ritiene implicita alla prescrizione, attività principale su cui è fondata la cultura operativa del sistema sanitario. D'altra parte il paziente stesso va dal medico per questo la prescrizione della cura e non per imparare a curarsi..., ed invece per la persona con diabete la partecipazione alla cura è irrinunciabile.

Il Patto della Salute descrive la metodologia da applicare (i percorsi), il PND declina obiettivi ed indicatori mentre i LEA devono descrivere ed identificare gli strumenti utilizzabili e riconosciuti a questo fine e quindi EROGABILI.

Ad esempio erogare la “visita dietistica” per la persona con diabete non è erogare “una visita

specialistica” in cui viene effettuata una anamnesi nutrizionale e prescritta una dieta, ma “la dieta” va intesa come “stile alimentare” e pertanto è un comportamento che va insegnato e praticato con l’uso di strumenti e tecniche per il problem solving. Va pertanto previsto un percorso specifico, così come per l’apprendimento di tecniche di autosomministrazione della terapia (tecniche iniettive, gestione microinfusori, gestione counting dei cho e del porzionamento...) e per l’automonitoraggio (SMBG con qualunque strumento di misurazione accurato e ritenuto efficace per la cura) e definita “la prestazione da tariffario”.

Tenere presente che alla luce dei riconoscimenti a livello regionale dei PDTA (vedi Piano Diabete delle varie regioni e art. 15 comma 5 del DPCM sui LEA) potrebbe essere utile istituire (anche solo a livello regionale) un codice identificativo dei percorsi per la persona con diabete, come già riconosciuto nei nuovi LEA per l’oncologia o come riportato nell’attuale nomenclatore tariffario delle Regione Piemonte.

Nella speranza di un favorevole accoglimento, ci dichiariamo disponibili per un incontro, se questo fosse ritenuto necessario, per la discutere ulteriormente i termini di queste nostre proposte.

Ringraziando per l’attenzione, porgiamo cordiali saluti.



Dott.ssa Nicoletta Musacchio
Presidente
Associazione Medici Diabetologi



Prof. Giorgio Sesti
Presidente
Società Italiana di Diabetologia



Prof. Franco Cerutti
Presidente
Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Il dolce nemico*

Our sweet enemy



N. Musacchio

nicoletta.musacchio@gmail.com

Buongiorno a tutti, grazie dell'invito,

nei cinque minuti che ho a disposizione ho deciso di non fare una relazione tecnico-scientifica, non adatta a questo contesto, ma di lanciare delle suggestioni sull'impatto e sulla forza che noi possiamo avere sulla nostra salute, anche attraverso lo stile di vita. Veniamo al tema di questo Forum, lo zucchero... è dappertutto, e recentemente se ne parla davvero tanto. Ci hanno spiegato e dimostrato come possa dare dipendenza e, sempre di più, c'è la tendenza a demonizzarlo. Zucchero dolce veleno. Ma che cosa è lo zucchero? tutto viene tramutato in zucchero, che è la nostra energia, l'energia della nostra macchina, e quando si parla di zucchero si parla di cibo. Il binomio cibo e salute è indiscutibile, da sempre, ma il suo significato è fortemente cambiato nel tempo e ha assunto connotazioni molto diverse.

I nostri nonni avevano un grande rispetto per il cibo, era molto difficile l'approvvigionamento, c'erano un naturale equilibrio e una naturale ritmicità, si mangiava al massimo tre volte al giorno. Tutto questo è stato completamente perso, abbastanza rapidamente. Se riflettete, siamo passati dalla semplicità, dal rispetto e dalla frugalità, all'abbondanza vissuta come reale ed unico valore. La società è completamente cambiata, è andata verso un'industrializzazione, una meccanicizzazione che rapidamente hanno portato a un aumento della sedentarietà e, al tempo stesso, si è sviluppata quella che potremmo definire la cultura del fast-food. Eravamo abituati a un fisiologico e naturale equilibrio dove la biodiversità e la stagionalità erano parte integrante della nostra alimentazione,

* Si riproduce in questa sede l'intervento tenuto a Torino il 24 settembre 2016 da Nicoletta Musacchio, Presidente Associazione Medici Diabetologi, nell'ambito dei Forum di Terra Madre. Moderava Licia Granello, giornalista di Repubblica.

mentre ora queste caratteristiche sembrano essere diventate un lusso da ricercare. La quantità è diventata il modello ideale di alimentazione, la politica del fast-food è tanto, subito, bello, magari non necessariamente buono, ma ovunque e sempre a disposizione. Ora, tutto questo cos'ha determinato? Queste modifiche dello stile di vita hanno avuto un impatto sulla salute? certamente sì! Ed è per questo che io, che sono un medico, sono qui a parlarvi di cibo. Perché il farmaco da solo, non può risolvere il problema! Il diabete ne è un esempio paradigmatico, ma anche altre patologie croniche si comportano allo stesso modo. Il diabete, pur essendo una malattia geneticamente preordinata, è strettamente correlata al tipo di alimentazione e allo stile di vita che adottiamo. Infatti, molti pensano che si debba preoccupare del diabete solo chi ha questa predisposizione genetica, ma in realtà non è così, perché in pochi anni ne è raddoppiata l'incidenza e stiamo andando incontro a una vera pandemia. Tutto questo rappresenta anche un costo importante per la società, stiamo parlando di tre miliardi l'anno nella sola Italia a carico del sistema sanitario nazionale. A cui vanno aggiunti altri costi, di tipo sociale: pensate a tutti i giorni di lavoro persi, al tempo quotidiano da dedicare ai controlli, al materiale usato per il controllo stesso e all'impatto sulla qualità di vita delle famiglie.

La domanda è: ma io, che non ho questo problema, perché devo occuparmene? E che cosa posso fare?

Il problema delle patologie croniche è che spesso vengono banalizzate perché sono 'silenti', non presentano sintomi evidenti. Spesso mi sento dire "ma io in realtà sto bene, ho solo un po' di glicemia, non credo che sia proprio un diabete..."

E invece l'iperglicemia può avere, e spesso succede, effetti devastanti. La banalizzazione di questa patologia è spesso il motivo per cui le persone non intervengono seriamente per incidere con un'efficace

prevenzione, che potrebbe davvero fare la differenza. Ma vediamo velocemente cos'è il diabete. Il diabete è caratterizzato da un aumento della normale concentrazione di zucchero nel sangue. Lo zucchero è una sostanza assolutamente naturale ma, se è troppo presente, può diventare davvero un dolce veleno. Per fare un esempio, pensate di sciogliere un cucchiaino di zucchero in un bicchiere d'acqua: non ne altera le caratteristiche. Ma se provate a scioglierne, nello stesso bicchiere, 50 grammi, l'acqua diventa sciroppo.

Ora provate a immaginare il nostro sangue come se fosse un fiume che scorre e arriva dappertutto, trasportando tutte le sostanze utili e permettendo gli scambi con i vari organi e i tessuti. L'eccesso di zucchero può, in modo subdolo e silente, inquinare il nostro fiume. L'acqua del nostro fiume, in una fase iniziale, rimane "potabile". Diventa poi sempre più sporca e, alla fine, l'inquinamento è tale da provocare la morte dei pesci, che nel nostro caso vuol dire arrecare gravi danni ai nostri organi, anche danni di importanza vitale. Il diabete è una delle prime cause di morte per malattie cardiovascolari, ma colpisce

anche organi come occhi, rene, arti inferiori e può determinare complicanze dagli effetti devastanti. Stiamo parlando di dialisi, amputazioni e cecità.

Ma, ribadisco, perché parlarne in questo contesto? Perché la società può fare molto.

Oggi, per una serie di circostanze, c'è un forte interesse a parlare di cibo e della sua preparazione. Basti pensare alla quantità di trasmissioni e canali tematici dedicati alla cucina e questa tendenza potrebbe essere cavalcata per favorire una nuova cultura del cibo.

In concreto, cosa potrebbe fare ciascuno di noi da subito, da domani?

Si parla tanto di un mercato imperante, un mercato che condiziona le nostre scelte, ma spesso ci dimentichiamo che il mercato siamo noi. Anzi, siamo noi che determiniamo il mercato!

Se ognuno di noi oggi tornasse a casa con un po' di consapevolezza in più e la decisione di fare anche solo qualche piccola scelta più ragionata sul cibo, ci faremmo sicuramente del bene e contribuiremmo a creare una corrente positiva, con forti ripercussioni anche nel settore sanità.

Grazie molte.

Cibo e salute: raccogliere la sfida con curiosità e competenza

Food and health: the challenge with curiosity and competence



A. Pezzana¹, L. De Carli¹, A. Castelli¹

andrea.pezzana@unito.it

PREMESSA

Stiamo vivendo un momento di apparente vivacità dell'informazione inerente i temi dell'alimentazione: nutrizionisti veri o presunti, gastronomi, cuochi, agronomi, produttori si susseguono su radio, televisione, giornali e internet subissando la popolazione di messaggi, informazioni, suggerimenti e consigli per il consumo e gli acquisti.

Alla luce di questo bombardamento mediatico i consumatori dovrebbero quindi avere maturato una profonda consapevolezza dell'esistenza di una stretta correlazione tra nutrizione e qualità della vita.

Lo scenario, apparentemente rassicurante, presenta però contraddizioni importanti:

- le patologie "del benessere" (diabete, obesità, sindrome metabolica, patologie correlate allo stile di vita) hanno raggiunto picchi di diffusione mai visti;
- l'informazione sul cibo e l'alimentazione, massiccia e quasi invadente, tende a miscelare dati seri e attendibili con notizie aneddotiche e dati preliminari;
- le istituzioni e la scienza in primo luogo non hanno saputo rispondere alle domande che provengono dal mondo dei consumatori con quella definitiva precisione che spesso le persone si attendono.

La sperimentazione clinica controllata attinente alimentazione e stile di vita apparentemente si presenta infatti più semplice sul versante del consenso etico e dell'adesione dei partecipanti, tuttavia presenta criticità e fattori confondenti molto superiori rispetto ad analoghi studi sulla supplementazione farmacologica. L'aderenza alle indicazioni dietetiche e comportamentali sul lungo termine è più difficile da ottenere e da verificare con precisione.

L'inadeguatezza è emersa anche a livello dei modelli di educazione alimentare finora utilizzati: la sola

informazione, anche quella proposta da personale specificatamente formato, si è dimostrata spesso carente nel promuovere reali e durature modificazioni dello stile di vita e delle abitudini alimentari della popolazione coinvolta. Inoltre i cambiamenti in atto nello stile alimentare delle persone (frequenti pasti "fuori casa", tempi ristretti da dedicare ad acquisto, trasformazione e consumo del cibo, diminuzione della capacità di cucinare, perdita degli insegnamenti della tradizione, profonda crisi economia con riduzione del potere d'acquisto) esplicitano la complessità del fenomeno "cibo" e la conseguente necessità di creare nuovi modelli informativi ed educazionali.

Una seria politica in tal senso non dovrebbe essere la somma di esperienze frammentarie nello spazio e nel tempo. La letteratura scientifica dimostra che in questo settore iniziative isolate, discontinue e di breve durata hanno una ridotta efficacia e producono scarse sinergie, con risultati scadenti o molto modesti rispetto alle risorse profuse.

Diventa di primaria importanza redigere progetti di educazione alimentare secondo le indicazioni delle principali agenzie competenti in ambito formativo e sanitario, analizzare il target, esplicitare le aspettative, gli strumenti e la cornice metodologica di riferimento.

IL RUOLO DI SLOW FOOD:

SI DELINEA UN'AREA TEMATICA

"CIBO E SALUTE"

L'esperienza trentennale maturata nell'associazione Slow Food, partita da principi di tutela del diritto al piacere, è gradualmente evoluta verso un

¹ Università di Scienze Gastronomiche, Pollenzo.

I moduli teorici trattano le molte interazioni tra cibo, salute e ambiente, introducendo i concetti di biodiversità, food security, nutrizione preventiva sia con lezioni teoriche tradizionali, che con laboratori di “dietetica gastronomica” gestiti da chef esperti sui temi del corso. I cuochi “aprono” le loro cucine al gruppo di studenti, accompagnandoli nei percorsi di scelta delle materie prime (da quelle più note a quelle sconosciute a molti) e di spiegazione delle tecniche di cucinazione.

Altri moduli affrontano la ristorazione collettiva, gli aspetti agronomici, economici e legislativi connessi al mondo alimentare, il legame cibo-mente, la conoscenza e l'applicazione delle tecniche di mindfulness al cibo, lo sviluppo delle competenze di “health-coaching”.

Due viaggi didattici hanno costituito un momento insostituibile di formazione sul campo. La filiera pesce è stata studiata girovagando tra la Calabria del sud e i due versanti dello stretto di Messina, mentre il Trentino ha dato occasione di approfondire potenzialità e criticità delle produzioni agricole e animali di montagna. In entrambi i viaggi didattici, quindi, una combinazione di visite, lezioni tradizionali, degustazioni, incontri sul territorio.

Tra aule e territori un filo rosso continuo di sperimentazione, in prima persona, dei modelli da applicare nella relazione terapeutica o nell'educazione preventiva per aiutarci a raggiungere il vero obiettivo: accrescere le competenze e nutrire la curiosità.

BIBLIOGRAFIA

- Petrini C. Buono, pulito e giusto, Einaudi, Torino, 2005.
- Trémolières J. Profiles of a dietetic gastronomy and a dietetic gastro-technology, Minerva Dietologica, 1961.
- Grimaldi P. Tempi Grassi Tempi Magri – Percorso etnografici. Omega Edizioni, Torino, 1996.
- Berry W. La risurrezione della rosa. Slow Food Editore, Bra (CN), 2006.
- Knickel K, Jahn G. Suschain – Comparative Case Study Analysis. 3rd Draft. Institute for Rural Development Research (IfLS) at Goethe University, Frankfurt am Main, 2005.
- Chiambretti A, Monge L, Pezzana A, Mannucci A, Cometti V. Osservatorio Salute, Slow Food 30, novembre, 2007.
- Robertson A. Food and health in Europe: a new basis for action, WHO Regional publications, European Series n.96 Zimmet P. 2001, Global and societal implications of the diabetes epidemic, Nature, 414, 782-787, 2004.

Diabete e inquinamento ambientale: un problema emergente

Diabetes and air pollution: an emerging problem



E. Della Volpe¹, M. Petrizzo², K. Esposito¹

katherine.esposito@unina2.it

RIASSUNTO

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2012 il numero di morti premature causate dall'inquinamento ambientale è stato di circa 7 milioni. L'elevata mortalità associata all'inquinamento ambientale è riconducibile all'esposizione a particolati di dimensioni pari a 10 microns (PM_{10}) o inferiori ($PM_{2.5}$). L'esposizione ad inquinanti ambientali è stata identificata come un fattore in grado di contribuire all'incidenza e alla progressione del diabete attraverso differenti meccanismi che includono la disfunzione endoteliale, l'alterazione in senso pro-infiammatorio del tessuto adiposo, l'insulino-resistenza epatica.

Il rischio di futuro diabete è pari al 10-27% per ciascun incremento di esposizione di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $PM_{2.5}$, mentre appare inferiore il rischio di mortalità per diabete (circa 1%) per ciascun incremento di esposizione di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $PM_{2.5}$ e PM_{10} .

Le evidenze epidemiologiche correnti presentano, tuttavia, una serie di limitazioni (considerazione degli inquinanti ambientali come di una miscela complessa, differente disegno degli studi, dati limitati alle popolazioni occidentali, mancanza della prova della riduzione dell'incidenza di diabete con il miglioramento dell'aria ambientale).

Sulla base delle nostre attuali conoscenze, pertanto, andrebbe incoraggiata l'adozione di misure inerenti lo stile di vita in grado di ridurre il rischio di diabete legato all'inquinamento ambientale, evitando l'esposizione al fumo passivo, migliorando la qualità della dieta e implementando l'attività fisica.

Parole chiave Inquinamento atmosferico, Diabete tipo 2, Mortalità, Particolato.

¹ Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università degli Studi di Napoli.

² UOD di Diabetologia, AOU Seconda Università degli Studi di Napoli.

SUMMARY

According to the World Health Organization, in 2012 there were around 7 million deaths occurred prematurely due to air pollution worldwide. Both mortality and morbidity associated with air pollution is due to exposure to small particulate matter (PM) of 10 microns (PM_{10}) or less ($PM_{2.5}$) in diameter. Exposure to air pollution may contribute to diabetes incidence and progression due to different potential biological pathways, including endothelial dysfunction, dysregulation of the visceral adipose tissue through inflammation, hepatic insulin resistance. The current evidence suggests that the risk of future diabetes associated with exposure to $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of $PM_{2.5}$ varies from 10 to 27%, whereas the risk of diabetes mortality associated with $PM_{2.5}$ appears to be around 1% for each increment exposure of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ of both $PM_{2.5}$ and PM_{10} . The epidemiological studies evaluating the risk of diabetes associated with air pollution exposure have some limitations, including the complex mixture of pollutants, the different design of the studies, the limited data available for non Western populations, and the lack of demonstration that improvement of air quality is associated with a decrease incidence of type 2 diabetes. Lifestyle modifications to reduce the burden of air pollutants on diabetes risk, including avoidance of passive smoking, adoption of a healthy diet, and increasing leisure-time physical activity, should be encouraged.

Key words Air pollution, Type 2 diabetes, Mortality, Particulate matter pollutants.

INTRODUZIONE

La prevalenza del diabete è in costante aumento a livello globale: si stima che dai 415 milioni di casi del 2015, si passerà a circa 624 milioni di casi nel 2040⁽¹⁾.

Le cause di questo fenomeno sono da ricercarsi principalmente nell'adozione di un regime alimentare non salutare ed in uno stile di vita eccessivamente sedentario, che predispongono al sovrappeso ed all'obesità⁽²⁾, tuttavia si ritiene che anche altri fattori ambientali, e particolarmente, l'inquinamento atmosferico possano contribuire all'incidenza ed alla progressione del diabete⁽³⁻⁴⁾.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO

E MICROPARTICOLATO

L'inquinamento ambientale costituisce una delle maggiori problematiche sanitarie mondiali. Secondo le stime dell'OMS, nel 2012 l'inquinamento atmosferico è stato responsabile, da solo, di una morte ogni otto, costituendo, così, uno dei principali fattori di mortalità precoce nel mondo. Le cause di morte correlate al rischio ambientale sono rappresentate principalmente da cardiopatia ischemica e strokes (80%), ma anche da patologia polmonare cronica ostruttiva ed infezioni respiratorie (14%), nonché da cancro del polmone (6%)⁽⁵⁾. L'incremento della mortalità dovuto al rischio ambientale è associato all'esposizione al microparticolato (PM), un aerosol di microparticelle di diametro di 10 micron (PM_{10}) o meno ($PM_{2.5}$), costituito da componenti di origine organica ed inorganica, derivate per lo più dal massiccio impiego dei combustibili fossili. Le linee guida 2005 dell'OMS hanno fissato la soglia di esposizione ad una media annuale di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per il $PM_{2.5}$ ed a $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per il PM_{10} ⁽⁶⁾.

ESPOSIZIONE

AL MICROPARTICOLATO E RISCHIO

DI DIABETE: POSSIBILI MECCANISMI

ED EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

È ben noto che alla patogenesi del diabete tipo 2 partecipino oltre che fattori genetici, anche fattori ambientali, quali vita sedentaria, regimi dietetici ipercalorici, ricchi in grassi saturi e zuccheri semplici, e poveri in frutta e verdura fresche. Tuttavia, crescenti evidenze hanno dimostrato, negli ultimi anni, la possibilità di un'associazione tra esposizione all'inquinamento atmosferico e rischio di sviluppare diabete tipo 2⁽⁴⁾. L'esposizione agli in-

quinanti ambientali potrebbe, infatti, agire sui pathways "classici" implicati nella genesi del diabete, quali disfunzione endoteliale, insulino-resistenza e deregolazione del tessuto adiposo. Numerose evidenze suggeriscono che il microparticolato sarebbe in grado di favorire la disfunzione endoteliale, riducendo l'uptake del glucosio da parte dei tessuti periferici⁽⁷⁻⁸⁾; è stato, inoltre, ipotizzato che l'esposizione precoce al $PM_{2.5}$ sia in grado di conferire una particolare vulnerabilità in questo senso⁽⁴⁾, e di incrementare l'insulino-resistenza a livello epatico⁽⁹⁾. Infine, l'esposizione al microparticolato sembrerebbe svolgere un'azione proinfiammatoria⁽¹⁰⁾; in particolare un'esposizione di breve durata (5 giorni) a basse dosi di $PM_{2.5}$ è in grado di ridurre la sensibilità insulinica in soggetti sani⁽¹¹⁾.

Numerose metanalisi e reviews sistematiche condotte tra il 2014 ed il 2015 hanno analizzato la relazione esistente tra inquinamento ambientale e diabete. Differenti studi hanno stimato l'incremento del rischio di sviluppare diabete per un'esposizione a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $PM_{2.5}$, come compreso tra il 10%⁽¹²⁾ ed il 27%⁽¹³⁾. Tuttavia, vi sono numerosi limiti nelle attuali evidenze epidemiologiche in favore dell'associazione tra inquinamento ambientale e diabete: non è, infatti, possibile saggiare l'azione e gli effetti di ciascun componente della miscela di inquinanti costituenti il microparticolato⁽¹⁴⁾. Inoltre, sebbene il 90-95% dei pazienti presi in considerazione in letteratura fosse affetto da diabete tipo 2, nella maggior parte degli studi disponibili non viene fatta alcuna distinzione tra casi di diabete tipo 1 e tipo 2⁽¹⁵⁾, e vengono prese in considerazione per lo più le popolazioni del Nord America ed europee, con pochi dati relativi alle popolazioni orientali⁽¹²⁾. Infine, l'entità di esposizione agli inquinanti risulta essere variabile nell'ambito della stessa popolazione in relazione allo stato socioeconomico, al livello socio-culturale, all'area geografica, ed al livello di attività fisica.

È IL MOMENTO DI PREOCCUPARSI?

Considerando che l'inquinamento atmosferico costituisce un fattore ubiquitario, una riduzione anche modesta dei livelli di esposizione ad esso, avrebbe, senza dubbio, ripercussioni favorevoli sulla salute pubblica. Le "linee guida sulla qualità dell'aria ambientale" pubblicate dall'OMS nel 2005 indicano le soglie di inquinanti atmosferici che pongono rischi per la salute: in particolare, si evidenzia che una riduzione del PM_{10} da 70 a $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, possa ridurre la mortalità correlata all'inquinamento atmosferico

di circa il 15%. Sarebbero, dunque, auspicabili provvedimenti volti a ridurre al minimo i livelli di inquinanti ambientali al fine di ridurre l'impatto che esso ha sulla salute pubblica oltre che sulla spesa sanitaria.

LA PREVENZIONE È POSSIBILE?

Crescenti evidenze derivanti da studi epidemiologici e da esperimenti in vivo su modelli animali suggeriscono che l'effetto pro-infiammatorio esplicito da regimi alimentari poco salutari e sedentarietà riveste un ruolo centrale nel determinismo della attuale epidemia di diabete⁽⁹⁾ al quale devono, tuttavia, sommarsi "fattori non tradizionali", quali l'inquinamento atmosferico, che, esplicando un'azione sinergica, seppur moderata, con i primi, contribuisce ad incrementare il rischio di sviluppare diabete tipo 2.

In un ampio studio di coorte condotto su donne canadesi, è stato osservato, nel corso di un follow-up di oltre 30 anni un incremento del rischio di ammalare di diabete tipo 2 pari al 28% in caso di esposizione al PM_{2.5}, e che tale rischio è sostanzialmente più elevato nelle donne fumatrici ed obese⁽¹⁶⁾. Una recente metanalisi condotta su 112351 soggetti ha, invece, evidenziato che anche i soggetti esposti al fumo passivo presentano un incremento del rischio di sviluppare diabete rispetto ai non esposti anche in questo caso del 28%⁽¹⁷⁾. Il National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004, ha dimostrato come una maggiore assunzione di frutta e verdura, testimoniata dall'aumento delle concentrazioni sieriche di carotenoidi, riduca la probabilità di sviluppare diabete tipo 2 negli adulti statunitensi con elevati livelli circolanti di bifenili policlorurati⁽¹⁸⁾.

In generale, dunque, sebbene non sia possibile evitare l'esposizione oramai ubiquitaria agli inquinanti ambientali, adottare un pattern dietetico salutare, quale quello di tipo mediterraneo, uno stile di vita meno sedentario ed evitare il fumo di sigaretta possono, senza dubbio costituire un'utile strategia preventiva in grado di ridurre l'incidenza futura di diabete e sindrome metabolica⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Senza dubbio sono necessari ulteriori studi volti ad approfondire la comprensione dei meccanismi che sottendono il probabile effetto diabetogeno dell'inquinamento ambientale, ed il concorso delle singole componenti del mix di inquinanti ad esso, nonché di studi che dimostrino come interventi efficaci di riduzione dell'inquinamento atmosferico si associno ad una decremento dell'incidenza di diabete tipo 2.

PUNTI CHIAVE

- L'inquinamento atmosferico è causa di mortalità precoce in tutto il mondo.
- L'esposizione al microparticolato costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di diabete che agisce in sinergia con i fattori di rischio tradizionali.
- È possibile contrastare gli effetti del rischio ambientale sulla salute attraverso l'adozione di uno stile di vita più sano e meno sedentario, che comprenda l'astensione dal fumo di sigaretta e l'adesione ad un pattern dietetico salutare quale quello mediterraneo.

BIBLIOGRAFIA

1. IDF - International Diabetes Federation - Diabetes Atlas Seventh Edition, 2016.
2. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 369:954-964, 2013.
3. Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes* 60:1838-1848, 2011.
4. Rajagopalan S, Brokk RD. Air pollution and type 2 diabetes. Mechanistic insights. *Diabetes* 61: 3037-3045, 2012.
5. 7 Million Premature Deaths Annually Linked to Air Pollution (Article Online) World Health Organization, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>.
6. Ambient (Outdoor) Air Quality and Health (Article Online) World Health Organization, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>.
7. Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA* 294:3003-3010, 2005.
8. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation* 112:3930-3936, 2005.
9. Liu C, Ying Z, Harkema J, Sun Q, et al. Epidemiological and experimental links between air pollution and type 2 diabetes. *Toxicol Pathol* 41:361-373, 2013.
10. Kramer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, et al. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect* 118:1273-1279, 2010.
11. Brook RD, Xu X, Bard RL, Dvonch JT, et al. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci Total Environ* 448:66-71, 2013.
12. Eze I, Hemkens LG, Bucher HC, Hoffmann B, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and

North America: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 27, 2015.

13. Air Quality Guidelines for Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide—Global Update 2005—Summary of Risk Assessment. World Health Organization. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf?ua=1.

14. Sahsuvaroglu T, Jerrett M, Sources of uncertainty in calculating mortality and morbidity attributable to air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 70:243–260, 2007.

15. American Diabetes Association, Position Statement. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 38:S8–S16, 2015.

16. To T, Zhu J, Villeneuve PJ, Simatovic J, et al. Chronic disease prevalence in women and air pollution: a 30-year longitudinal study. *Environ Int* 80:26–32, 2015.

17. Wang Y, Ji J, Liu YJ, Deng X, et al. Passive smoking and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 8:e69915, 2013.

18. Hofe CR, Feng L, Zephyr D, Stromberg AJ, et al. Fruit and vegetable intake, as reflected by serum carotenoid concentrations, predicts reduced probability of polychlorinated biphenyl-associated risk for type 2 diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Nutr Res* 34:2852–2893, 2014.

19. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine* 47:107–116, 2014.

20. Esposito K, Giugliano D. Healthy lifestyle for metabolic health: no more excuse. *Endocrine* 46:176–178, 2014.

Diabete e parodontopatia

Diabetes and parodontopathy



L. Lione¹

luca.lione62@teletu.it

RIASSUNTO

Il diabete è una delle più comuni e costose malattie croniche e rappresenta un problema della salute mondiale, in particolare il diabete tipo 2, che include il 90% dei pazienti diabetici. Il numero dei pazienti con diabete sta aumentando in modo allarmante con l'età, l'obesità, e la diminuzione di attività fisica. Probabilmente nel 2030 nel mondo ci saranno 366 milioni di malati. Il diabete è diventato la maggior causa di cecità, insufficienza renale cronica, amputazioni di arti inferiori, e malattia cardiovascolare. Oggi si è vista la relazione esistente con la parodontopatia che può essere considerata la sesta complicanza del diabete. In Italia la prevalenza stimata di diabete è del 6%. Di conseguenza è importante che i diabetologi conoscano la parodontopatia diabetica. Inoltre la malattia parodontale può influenzare negativamente il controllo del diabete. È prudente monitorare lo stato della salute orale e delle cure dentali. La digestione e quindi il controllo metabolico sono influenzati dalle condizioni cliniche della bocca e dalla masticazione.

Parole chiave Complicanze del diabete, Malattie del cavo orale, Parodontopatia diabetica.

SUMMARY

Diabetes is currently one of the most costly and common chronic diseases and represents a serious health care problem worldwide, particularly type 2 diabetes, that includes 90% of all diabetics patients. The number of individuals with diabetes is increasing alarmingly owing to the aging of the population, obesity, and lack of exercise. Probably in 2030 diabetes will affect 366 million people worldwide. Diabetes has become a leading cause of blindness, renal failure, lower limb amputation, and cardiovascular disease. Today

we know that there is a relationship between diabetes and periodontitis, that could be considered as the sixth complication of diabetes. In Italy the prevalence of diabetes is estimated at 6%. Consequently it's important that diabetologists know diabetic parodontopathy. Furthermore periodontal infection may adversely affect glycemic control in people with diabetes. This article talks about oral disease in diabetics patients and the evidence regarding how treatment of periodontal diseases affects glycemic control. It is prudent to assess patients' oral health and necessary care. Digestion and consequently metabolic control are influenced by oral health status and mastication.

Key words Diabetes complications, Oral diseases, Diabetic parodontopathy.

INTRODUZIONE

Pare strano per noi diabetologi dover parlare di una branca come l'odontoiatria, vista anche l'atavica repulsione per il dentista, ma gli studi sull'associazione tra diabete e malattia parodontale hanno evidenziato come il diabete si associ a un aumento, sia di prevalenza che di gravità, della gengivite e della parodontite cronica. Il rischio per un soggetto diabetico di ammalarsi di parodontite cronica è stimato da 2 a 3 volte maggiore rispetto a quello di un soggetto non diabetico.

L'OMS, nel suo primo rapporto complessivo sulla malattia, evidenzia come al 2014 il numero di malati aveva raggiunto quota 422 milioni, quasi quattro volte i diabetici accertati nel 1980. Nel 1980 i malati di diabete erano 108 milioni. La malattia ha causato 1,5 milioni di morti nel 2012, ma nello stesso anno è stata indirettamente responsabile di altri 2,2 milioni di morti. Nonostante i progressi della scienza e della ricerca, la diffusione del diabete è destinata ad aumentare per i cambiamenti nello stile di vita a partire da "come e quanto la gente mangia, si muove

¹ Diabetologia Territoriale, ASL 2 Savonese.

e vive". Si è riscontrato, inoltre, che tra il 1980 e il 2014, il diabete ha aumentato la sua incidenza negli uomini rispetto alle donne, e che i tassi della patologia sono significativamente cresciuti in molti Paesi a basso e medio reddito, tra cui Cina, India, Indonesia, Pakistan, Egitto e Messico⁽¹⁾. È stato sottolineato come i risultati indichino l'urgenza di affrontare sia la cattiva alimentazione che gli stili di vita, in tutto il mondo. Lo studio ha inoltre rilevato che l'Europa nord-occidentale ha i tassi più bassi di diabete tra le donne e gli uomini, con una prevalenza aggiustata per età inferiore al 4% tra le donne e intorno al 5-6% tra gli uomini in Svizzera, Austria, Danimarca, Belgio e Paesi Bassi. Tuttavia, in nessun Paese del mondo si è verificata una riduzione⁽¹⁾.

Come ben sappiamo il diabete di tipo 1 è caratterizzato dalla distruzione delle cellule β presenti nelle isole di Langerhans e, come conseguenza, dall'assenza parziale o totale di secrezione di insulina. Questo processo è di natura autoimmune con produzione di autoanticorpi contro le cellule β , che ne provocano la distruzione in abbinamento con fattori genetici e ambientali. Il diabete di tipo 1 insorge principalmente durante l'infanzia e l'adolescenza, con una riduzione di incidenza tra i 30 e i 40 anni e un nuovo picco dopo i 40 anni. L'esordio è in genere molto rapido, con importante iperglicemia e chetosi, fino a giungere in alcuni casi al coma chetoacidotico⁽²⁾.

Altrettanto noto che nel diabete di tipo 2 si ha invece un'eziologia multifattoriale che include fattori genetici, alterato stile di vita con eccessi alimentari sia qualitativi che quantitativi abbinato a una netta riduzione dell'attività fisica. Tutto ciò determina una condizione clinica in cui coesistono una progressiva riduzione della funzione β -cellulare e una insulino-resistenza localizzata a livello di muscolo scheletrico, fegato, tessuto adiposo e rene.

La storia naturale del diabete di tipo 2 è molto più graduale che nel tipo 1, con decorso anche di anni e possibilità quindi di una diagnosi teoricamente in fasi differenti della malattia⁽³⁾.

I sintomi iniziali della malattia comprendono poliuria, poliipsia e perdita di peso abbinabili a sintomi di altri organi come calo della vista e infezioni genitali.

Un sintomo che non viene quasi mai indagato è la parodontopatia che si può manifestare con la dichiarata perdita/estrazione di alcuni elementi dentali in poco tempo. Il paziente potrebbe riferirci di frequenti sanguinamento gengivale e/o di estrazioni di denti "sani" perché erano diventati mobili.

Non mi soffermo invece sui ben noti danni microvascolari su reni, occhi, sistema nervoso e macrova-

scolari su cuore e grossi vasi, che aggravano via via il quadro clinico dei soggetti colpiti.

LE COMPLICANZE DEL DIABETE

MELLITO

Il diabete, almeno quello tipo 2, è considerato da molti un equivalente cardiovascolare anche se non vi è totale accordo su questo argomento. Alcuni studi indicano infatti che tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare^(4,5). L'associazione tra durata di malattia e rischio cardiovascolare è stata segnalata in numerosi studi, tra i quali il Nurses' HealthStudy⁽⁶⁾.

Gli studi epidemiologici dimostrano l'esistenza di una associazione tra valori di HbA1c e rischio cardiovascolare, anche se questa associazione è meno forte rispetto a quella presente con la microangiopatia^(7,8). Il diabete ha conferito un rischio doppio di malattia vascolare e il suo effetto era dimostrato anche quando l'analisi veniva aggiustata per tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare convenzionali⁽⁷⁾. È emerso inoltre che un aumento della concentrazione plasmatica del glucosio >100 mg/dl e comunque al di sotto dei limiti di diagnosi del diabete mellito, si associa a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari sostenendo l'ipotesi che l'iperglicemia (o qualche fattore a essa strettamente correlato) è direttamente rilevante⁽⁸⁾.

LA PARODONTOPATIA COME SESTA

COMPLICANZA DEL DIABETE

La malattia diabetica è considerata con molta attenzione da parte degli odontostomatologi sia dal punto di vista clinico, sia da quello della ricerca sperimentale. Infatti, questa patologia sistemica riveste un ruolo importante nell'insorgenza di numerosi quadri patologici del cavo orale, in primo luogo di carattere parodontale (Figura 1). Inoltre, molteplici studi statistici e sperimentali eseguiti su gruppi di pazienti diabetici hanno messo in evidenza una correlazione tra gravità e progressione delle lesioni orali e serietà e durata della sindrome diabetica.

L'associazione tra malattia parodontale e diabete è stata oggetto di studio fin dall'inizio del nostro se-



Figura 1 Paziente diabetico neodiagnosi.

colo e attualmente si ritiene che la malattia diabetica agisca da cofattore, favorendo la distruzione parodontale provocata dai batteri: le lesioni parodontali si osservano solo in presenza di placca e tartaro e hanno una maggiore gravità nei soggetti diabetici.

La parodontopatia, a sua volta, può determinare un'aumentata instabilità glicemica e un maggiore fabbisogno insulinico, venendosi così a creare un circolo vizioso di aggravamento della malattia diabetica^(9,10).

In generale, nel diabete giovanile tipo 1 prevale una sintomatologia parodontale di tipo infiammatorio a decorso più acuto rispetto al quadro riscontrabile nell'adulto affetto da diabete di tipo 2, nel quale la patologia gengivale ha un'evoluzione lenta, per lo più senza sintomatologia dolorosa e con tardiva compromissione della stabilità dentale.

Sono da ricordare altre importanti manifestazioni orali riscontrabili nel paziente diabetico: xerostomia, glossopirosi, alitosi acetoneica, carie dentali, stomatiti polimicrobiche e particolare predisposizione alle infezioni da *Candida*⁽¹¹⁾.

MECCANISMI

DELLE MANIFESTAZIONI ORALI

NEL PAZIENTE DIABETICO

Diverse sono le alterazioni fisiopatologiche che concorrono allo sviluppo dei processi degenerativi e delle tipiche lesioni orali del diabete⁽¹²⁾:

- microangiopatia

L'aumento persistente della glicemia causa un ispessimento della membrana basale dei capillari

per glicosilazione non-enzimatica delle proteine di membrana, tale da influenzare la permeabilità basale. Questo processo modifica, di conseguenza, anche la nutrizione dei tessuti, la diffusione dell'ossigeno e l'eliminazione dei metaboliti.

A ciò si associa un deficit di perfusione ematica e della migrazione (diapedesi) leucocitaria, rendendo i tessuti più suscettibili alle aggressioni microbiche⁽¹³⁾.

- Difetti della risposta immunitaria

Nel diabete si verifica una riduzione dell'attività chemiotattica dei neutrofili e di quella fagocitaria dei macrofagi, che potrebbe essere responsabile dell'alterata risposta dei tessuti parodontali nei confronti della placca batterica. L'origine di tale deficit sembrerebbe dipendere dalla chetoacidosi e dall'iperglicemia che agiscono in maniera negativa nei confronti dell'attività fagocitaria dei macrofagi, mentre la ridotta o assente produzione di insulina potrebbe ridurre l'attività chemiotattica dei granulociti neutrofili⁽¹⁴⁾. Oltre a questi fattori, è stato ipotizzato un deficit funzionale acquisito, che prevede la formazione di radicali liberi a livello della placca dentale, capaci di ridurre fino a inibire l'attività dei macrofagi e dei neutrofili.

- Alterazioni emoreologiche

La malattia diabetica è spesso accompagnata da modificazioni strutturali e funzionali dei globuli rossi, quali la minore deformabilità e l'iperaggregabilità. Altrettanto rilevanti sono le alterazioni piastriniche quali iperadesività, iperaggregabilità che portano a una ipercoagulabilità ematica. A livello parodontale tali alterazioni emoreologiche contribuirebbero a determinare episodi ischemici e/o trombotici, che associate alla diminuzione del rate gengivale di utilizzazione dell'ossigeno, potrebbero facilitare l'esordio della malattia parodontale o aggravarne il decorso⁽¹⁵⁾.

- Alterazioni nel connettivo parodontale

La ridotta sintesi di collagene, la sua diminuita solubilità e la degradazione del collagene di nuova sintesi, associate a una bassa produzione di fattori di crescita piastrinici ed epidermici da parte dei monociti e a una riduzione della produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti, sono responsabili della maggiore difficoltà nella guarigione delle ferite in pazienti affetti da diabete mellito.

- Alterata guarigione delle ferite con un rallentamento dei tempi

- Alterazioni neurologiche

Uno studio multicentrico pubblicato nel 2000⁽¹⁶⁾ riporta che la neuropatia diabetica è associata alla perdita di denti e alla disfunzione dell'articolazio-

ne temporo mandibolare. La neuropatia periferica causa dolore, disestesia o iperestesia e perdita di destrezza manuale che portano a uno squilibrio nel mantenimento dell'igiene orale e successivamente alla perdita di denti.

La neuropatia autonoma può interferire con la produzione di saliva riducendola.

- Alterazioni della composizione salivare
Nella saliva dei diabetici è stata riscontrata un'alterazione della composizione biochimica responsabile di influire sui valori del pH e sulla componente della flora batterica presente nel cavo orale. Il pH salivare è più basso a causa dell'acidosi ematica e per la presenza di glucosio fermentabile, dovuta ai pasti più frequenti non sempre seguiti da un'accurata igiene orale. La saliva è più vischiosa e come tale meno detergente con una riduzione del flusso salivare che approssimativamente varia da un terzo a metà rispetto a pazienti non diabetici.

Alcune variazioni biochimiche della saliva di soggetti diabetici sono:

- diminuzione del numero di enzimi come la "perossidasi" (azione diretta sulla funzionalità degli acini ghiandolari)
- diminuzione della sintesi proteica e dell'attività enzimatica.
 - (Tali fattori possono essere corretti entro 3 ore mediante somministrazione di insulina)
- alterazioni di alcuni fattori antibatterici come: *lattoferrina*, *lisozima* e *lattoperossidasi*;
- aumento di IgA e IgG dovuto a un aumento della permeabilità delle membrane basali⁽⁴⁷⁾.

Infine, l'aumentata concentrazione di calcio e glucosio nella saliva favorirebbe lo sviluppo di una flora parodontale patogena, nonché la deposizione di notevoli quantità di tartaro. Per ciò che riguarda le lesioni da *Candida*, secondo uno studio⁽¹⁸⁾ i soggetti con diabete hanno 5 volte più probabilità dei soggetti sani di sviluppare lesioni dei tessuti molli a essa attribuibili. Tra le altre affezioni riscontrabili nei pazienti diabetici la prima lesione specifica è la *glossite migratoria benigna* (lingua a carta geografica): si è notata in particolare nei soggetti più anziani, associata a una durata piuttosto protratta della malattia (Figure 2, 3, 4).

PARODONTOPATIA DIABETICA

Etiopatogenesi

La Parodontite è una patologia caratterizzata dall'alterazione/perdita dei tessuti parodontali: gengiva, osso alveolare, cemento radicolare e legamento parodontale.



Figura 2 Parodontopatia in pz scompensato tipo 2.



Figura 3 Situazione clinica caso precedente.



Figura 4 Situazione clinica caso precedente altra vista.

La Parodontite ha carattere progressivo e non trattata, può determinare la perdita del dente e della dentatura.

Etiologicamente è una malattia infettiva che ha origine da molteplici batteri saprofiti del cavo orale, detti parodontopatogeni, i suoi agenti causali e che rappresentano una parte integrante del biofilm che ricopre tutti i tessuti dentali e orali: la placca dentaria.

La placca dentaria, se non rimossa efficacemente durante la manovre d'igiene orale domiciliare, tende a maturare sviluppando batteri parodontopatogeni.

L'accumulo di placca determina sempre **gingivite**, una patologia infiammatoria dei tessuti gengivali, caratterizzata da sanguinamento gengivale anche spontaneo che va sempre visto come patologico.

Gingivite e parodontite si possono considerare come un continuum di una patologia infiammatoria cronica in cui la parodontite rappresenta il secondo stadio della patologia ed è caratterizzata dalla distruzione irreversibile del legamento alveolo dentale.

Considerato che in alcuni soggetti ma non tutti, la gingivite può divenire parodontite, quindi un'infiammazione cronica con distruzione dei tessuti di supporto dentale compreso l'osso alveolare, vuol dire che è necessario un certo grado di suscettibilità alla parodontite, che si caratterizza in una tendenza iper-infiammatoria dei tessuti gengivali. Tale suscettibilità può essere innata o acquisita.

Se l'infiammazione parodontale, stimolata dai batteri parodontopatogeni, non si risolve, progredisce fino a determinare la distruzione del legamento alveolo-dentale e quindi la perdita del dente e della dentatura⁽¹⁹⁾.

Clinica

La parodontite è una delle patologie più diffuse del globo. Nelle popolazioni occidentali la prevalenza sopra i 35 anni è del 47%, e supera il 60% negli over 65. I casi gravi, a rischio di perdita dentaria nel breve medio-periodo, sono il 10-15% della popolazione. La parodontite grave e avanzata è considerata la sesta patologia più diffusa al mondo, colpendo in media l'11% della popolazione, pari a 750 milioni di persone al mondo, 7-8 milioni in Italia.

Il picco d'incidenza della malattia è fra la terza e la quarta decade di età.

Clinicamente può essere silente o presentarsi con sanguinamento gengivale, spontaneo o allo spazzolamento, alitosi, gonfiore gengivale, spostamento e mobilità dentale.

La diagnosi è posta tramite un esame che consiste in un sondaggio dei solchi gengivali volto a stabilire la presenza di distruzione del legamento alveolo-dentale; per completare la valutazione clinica può essere inoltre necessario un esame radiografico accurato. La patologia assume varie forme. Le più diffuse sono la parodontite aggressiva, solitamente prevalente nella popolazione giovanile, quella cronica, più diffusa e quella necrotizzante caratterizzata da necrosi dei tessuti parodontali superficiali.

La parodontite, in particolare se la diagnosi è posta

precocemente e comunque prima della distruzione di gran parte del legamento alveolo-dentale, è trattabile in modo efficace ed efficiente nella maggior parte dei pazienti.

La terapia consta di varie fasi. Sarà ovviamente l'odontoiatra ad intervenire in primis rimuovendo placca e tartaro, insegnando poi al paziente una corretta detersione orale, con particolare attenzione agli spazi interdentali e promuovendo l'adozione di stili di vita sani.

Nei casi più gravi si utilizza un antibiotico sistemico somministrato a copertura e in seguito alla dispersione meccanica del biofilmsottogengivale.

Una volta che la patologia è sotto controllo, è necessario immettere il paziente in una fase di monitoraggio e terapia di supporto che insieme all'igiene orale domiciliare è il caposaldo della necessaria prevenzione secondaria; infatti la mancanza di follow-up si associa ad un elevato il rischio di recidiva.

In pratica si tratta di una condizione cronica come il diabete e che quindi andrà seguito nel tempo costantemente con regolari appuntamenti dal dentista di fiducia esattamente come avviene per tutte le altre complicanze del diabete che fino ad oggi eravamo abituati a seguire nel follow-up della malattia⁽¹⁹⁾ (Figure 5, 6, 7).

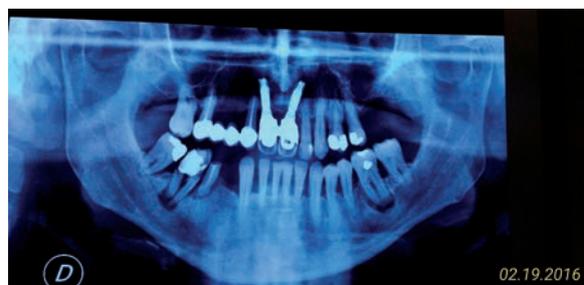


Figura 5 Panoramica paziente diabetico tipo 2 pretrattamento.



Figura 6 10 gg post estrazione.



Figura 7 70 gg post estrazione: si noti il tempo di guarigione della lesione.

RELAZIONE BIUNIVOCA TRA DIABETE E PARODONTO

L'associazione tra diabete e malattia parodontale è stata particolarmente studiata ed è costantemente emerso come il diabete si associ ad un aumento, sia di prevalenza che di gravità, della gengivite e della parodontite cronica.

Il rischio per un soggetto diabetico di ammalarsi di parodontite cronica è stimato essere da due a tre volte maggiore rispetto a quello di un soggetto non diabetico. Recenti pubblicazioni, infine, indicano che utilizzando come criteri di valutazione l'età, il peso, i valori morfometrici e l'eventuale presenza di parodontite sia possibile, in un *setting* odontoiatrico, avviare con successo un percorso diagnostico che, perfezionato e gestito dal medico Diabetologo, sia in grado di portare, in soggetti che ignorino la loro condizione, ad una diagnosi precoce di diabete ed alla attuazione di una terapia tempestiva in grado di prevenire e contrastare le frequenti complicanze che si associano a questa malattia.

Il diabete e la parodontite sono cioè correlate al punto che è stata teorizzata una relazione a due vie: Il soggetto con diabete ha una tendenza a sviluppare parodontite e il soggetto con parodontite ha una tendenza a sviluppare diabete⁽²⁰⁾.

Il diabete da un lato può essere visto come rischio per la parodontite e ciò è dovuto ad alcuni punti fondamentali che abbiamo già visto e dei quali merita ricordare in particolare tre meccanismi:

- rapporto citochine/adipochine,
- immunità cellulare alterata,
- iperglicemia.

Esiste una relazione diretta fra gravità ed estensione della parodontite e peggioramento del controllo gli-

cemico. Tale condizione è responsabile di una ridotta produzione di collagene e incremento di attività collagenolitica dei fibroblasti gengivali e parodontali. Proteine glicosilate (advanced glycation end-products, AGEs) sono presenti nei tessuti gengivali e nella saliva dei pazienti diabetici con parodontite. I livelli degli AGEs ematici sono associati significativamente all'estensione della parodontite nei pazienti con DT2^(21,22). Ma dall'altro canto bisogna considerare anche il percorso inverso, ovvero che la parodontite possa essere un rischio per il diabete.

I dati sperimentali lasciano supporre che la parodontite aumenti il rischio di sviluppare il diabete ed infatti si è visto che soggetti non diabetici seguiti per cinque anni presentano, qualora il soggetto sia affetto da parodontite grave, un incremento di HbA1c dello 0.1%. Questo incremento è ancora maggiore nei soggetti con un elevato livello di PCR.

La tendenza all'iperglicemia è mediata dall'infiammazione sistemica elevata del soggetto affetto da parodontite e da un complesso meccanismo coinvolgente da un lato l'elevata produzione citochinica, dall'altro l'alterazione della funzione adipocitaria con aumento di acidi grassi liberi e infine dal calo della produzione di ossido nitrico endoteliale⁽²³⁾.

Quest'ultimo aspetto è attualmente oggetto di ricerche volte a trovare possibili terapie atte a ridurre l'evoluzione della parodontopatia diabetica rallentandone il decorso.

Nei soggetti diabetici con parodontite si è osservato un peggiore controllo della glicemia e un aumentato rischio dello sviluppo di complicanze del diabete, infatti nei soggetti con DT2 sono più frequentimacroalbuminuria e insufficienza renale terminale⁽²⁴⁾. Inoltre, in presenza di parodontite grave, i soggetti con DT2 presentano un rischio di morte cardio-renale 3.5 volte superiore rispetto ai soggetti parodontalmente sani.

Un ultimo aspetto da tenere in forte considerazione è il fatto che molteplici studi stanno sempre più confermando che il trattamento della parodontopatia secondo appositi protocolli di intervento, porta a una riduzione dell'emoglobina glicata^(25,26). Questo significa un miglioramento delle condizioni di compenso della malattia, con benefici che vanno evidentemente oltre lo stato di salute del cavo orale, interessando tutte le altre numerose complicanze micro e macrovascolari. Il valore meta-analitico della riduzione di HbA1c è pari allo 0.4 %, tenendo conto che alcuni studi prospettano anche valori sino a 0,7%, mentre pochissimi lavori non sono concordi con tale ipotesi.

Si evidenzia che tali studi, contrari all'ipotesi, paiono gravati da alcuni limiti piuttosto evidenti, relativi

alla tipologia della popolazione inserita e modalità di trattamento nonché di analisi dei dati.

IL DIABETOLOGO E LA PATOLOGIA

ORALE

Il Diabetologo deve informare il paziente del maggior rischio di malattia parodontale e della corrispondenza biunivoca che lega le due patologie, soffermandosi in particolare sull'aumentato rischio cardio-vascolare e di complicanza renale.

I sintomi della parodontite sono molteplici. È possibile porre il sospetto di malattia parodontale qualora il paziente abbia un'anamnesi positiva per i seguenti sintomi: sanguinamento gengivale, recessione gengivale, alitosi o alterazioni dell'alito, gonfiore o fastidio gengivale, ipersensibilità dentinale agli stimoli termici, allungamento e migrazione dentaria, mobilità dentale, familiarità per malattia parodontale.

Investigare la presenza di questi sintomi, anche in modo conciso con alcune semplici domande, dovrebbe essere parte integrante della visita diabetologica (Tabella 1).

Un minimo di ispezione del cavo orale, con particolare attenzione alla situazione gengivale, potrebbe far parte almeno della valutazione iniziale e successivamente a cadenza annuale se non è presente parodontite.

I ragazzi diabetici, a partire dai 7 anni, vanno indirizzati annualmente all'Odontoiatra per una valutazione. Nel sospetto di presenza di parodontite il Diabetologo indirizza il paziente all'Odontoiatra per una valutazione specifica del caso.

Se il paziente presenta una parziale perdita di elementi dentali, nell'ambito dei programmi di educazione terapeutica strutturata, si evidenzierà l'importanza di una corretta masticazione per una buona alimentazione e digestione.

Ricordare ai pazienti che, qualora avvertissero sensazioni di bocca secca, bruciore, comparsa di chiazze biancastre (micosi), devono subito rivolgersi all'Odontoiatra di fiducia.

Tabella 1 Domande base in anamnesi.

- Ha perso denti sani che si muovevano, negli ultimi anni?
- Ha sanguinamenti gengivali quando lava i denti?
- Quanto tempo è che non toglie il tartaro?

La diagnosi di parodontite è clinica.

È solitamente posta tramite un esame clinico odontoiatrico chiamato sondaggio parodontale, in cui è sondato e misurato il solco gengivale che, in presenza di parodontite, appare approfondito.

L'odontoiatra poi potrà effettuare una valutazione radiografica volta a misurare il grado di distruzione di osso alveolare intorno ai denti affetti da parodontite.

Il diabetologo dovrebbe essere in grado di collaborare con l'odontoiatra per la gestione della terapia orale (sulfaniluree) e della terapia insulinica (entrambe potenzialmente ipoglicemicizzanti) nelle 24 ore successive all'intervento odontoiatrico durante le quali il paziente abbia oggettive difficoltà ad alimentarsi⁽²⁷⁾.

COME RELAZIONARSI

CON L'ODONTOIATRA

L'ideale sarebbe che il diabetologo cominciasse ad avere un minimo di competenze odontoiatriche per potersi relazionare con il dentista impostando un piano di trattamento e una assistenza personalizzata estremamente qualificata quando il paziente presenta problematiche di un certo rilievo clinico.

Il paziente dovrebbe essere istruito sulle modificazioni dietetiche e terapeutiche da attuare durante queste fasi.

Infatti, lo stress e un'alimentazione non corretta dopo un eventuale intervento odontoiatrico, potrebbero sviluppare uno scompenso cheto-acidosico o crisi ipoglicemiche per riduzione dell'apporto calorico. L'eventuale crisi ipoglicemica, infatti, può essere emergenza di non poco conto e che va tempestivamente individuata e trattata.

Riassumendo, quindi, tenendo in conto anche le indicazioni che ci vengono fornite dalle prime linee guida italiane relative al trattamento del paziente diabetico parodontopatico^(19,28), si possono ricordare alcuni punti utili per il *paziente diabetico tipo 2* in cui l'azione del diabetologo può essere sinergica e propeutica a quella dell'odontoiatra:

- il diabete non costituisce una controindicazione alla terapia odontoiatrica, anche chirurgica.
- Raccogliere per inviarli all'odontoiatra i dati salienti relativi al tipo di diabete, la durata della malattia, la presenza di eventuali complicanze, la terapia diabetologica e quella concomitante in atto, ricordando che la maggior parte dei pazienti diabetici è in trattamento anche con farmaci anticoagulanti/antiaggreganti, antiipertensivi, ipolipidemizzanti.

- Consigliare di programmare e scegliere il momento più opportuno per effettuare l'intervento. Per intervenire e sottoporre il paziente diabetico a un'estrazione o interventi di chirurgia del cavo orale si suggerisce metà mattinata o primo pomeriggio, se non sottoposto a terapia insulinica.
- Se il paziente presenta una parziale perdita di elementi dentali, si evidenzierà l'importanza di una corretta masticazione per una buona alimentazione, fondamentale cardine della terapia del diabete mellito.

In caso di *paziente diabetico di tipo 1* e quindi sottoposto a terapia con 3 iniezioni di insulina rapida somministrate ai pasti + insulina lenta serale, oltre a quanto detto sopra, l'attenzione maggiore va posta sull'orario e il diabetologo suggerirà un'eventuale modifica della terapia per ridurre il rischio d'ipoglicemia intra e post operatoria.

Se tutto comunque viene programmato con calma e attenzione, tali evenienze sono molto rare e certamente l'odontoiatra può essere più coinvolto in attività di screening.

Infatti se l'odontoiatra, nell'ambito di una normale visita a un suo paziente, rileva segni orali e/o sintomi dichiarati di sospetto diabete (polidipsia, poliuria, calo ponderale e astenia, infezioni genito-urinarie ricorrenti), potrà invitare la persona a rivolgersi al suo medico di famiglia per gli accertamenti del caso, formulando uno specifico quesito.

Per concludere vorrei fare una considerazione sul ruolo che gli odontoiatri possono svolgere, non solo a tutela della salute orale ma anche dello stato generale di salute. Possono, infatti, avviare percorsi di diagnosi precoce per il diabete, che colpisce circa il 6% degli italiani e che si coniuga alla possibilità che per lunghi periodi la malattia decorra asintomatica già producendo danni all'organismo a partire anche dalla parodontite.

Ecco quindi possibile in un *setting* odontoiatrico, avviare con successo un percorso diagnostico che, perfezionato e gestito dal medico diabetologo, sia in grado di portare, in soggetti che ignorino la loro condizione, a una diagnosi precoce di diabete e alla attuazione di una terapia tempestiva in grado di prevenire e contrastare le frequenti complicanze che si associano a questa malattia⁽²⁹⁾.

CONCLUSIONI

Alcune semplici considerazioni conclusive che partono dalla osservazione dei nostri preziosissimi dati degli Annali, da cui emerge che nonostante tutti gli sforzi che noi facciamo non siamo mai ri-

usciti a scostare molto la percentuale dei pazienti tipo 2 giudicati in buon compenso da quel 50% di inizio.

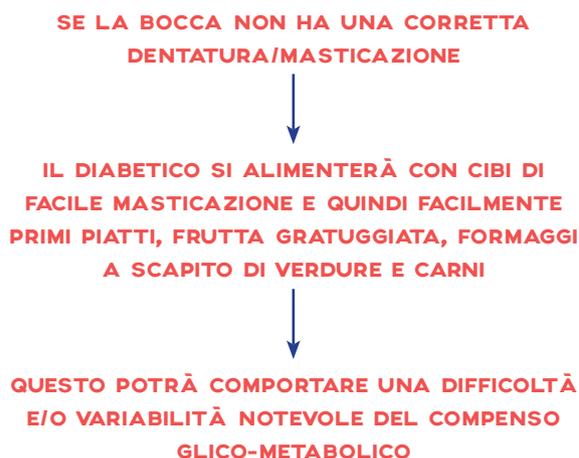
Certo è che molteplici sono le cause di cui alcune note, altre note su cui non riusciamo ad intervenire altre ancora non note.

Una causa possibile su cui merita porre l'attenzione è il processo digestivo, di cui forse ben poco teniamo conto, pur essendo l'inizio di tutti i processi metabolici su cui noi lavoriamo.

Notevole risulta la variabilità, sia per motivi fisiologici e/o patologici, della velocità di transito, della digestione e dell'assorbimento degli alimenti che hanno subito tutte le trasformazioni biochimiche che li portano dal bolo alimentare al chimo e infine al chilo intestinale.

Il diabete di per se può interferire sulla velocità di transito e l'arrivo in questi anni dei nuovi farmaci come le incretine e gli Inibitori della DPP-IV, ci hanno fatto rispolverare l'importanza dell'asse entero-insulare.

Molto importante ricordare che la digestione inizia dalla bocca per cui è proponibile una flow-chart di considerazioni in merito:



Senza appesantire di ulteriori compiti il nostro ambulatorio, già particolarmente oberato di lavoro, sarà utile durante la raccolta anamnestica porre anche una veloce attenzione allo stato di salute orale del paziente con 2-3 semplici domande come visto prima, per inviare il nostro paziente all'odontoiatra se necessario.

Ricordo infine che la conoscenza dello stato di salute orale del paziente sarà di grande aiuto anche alla dietista per evitare inutili prescrizioni dietetiche che in tanti casi potrebbero essere non attuabili generando una serie di incomprensioni e di risultati disattesi e apparentemente poco motivabili.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO: Global report on diabetes, *Diabetes mellitus epidemiology*; 20-31.
2. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014 AMD SID. Cap I, par B, 18-20, 2014.
3. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 52:475-1484, 2003.
4. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 164:1438-1443, 2004.
5. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 56:686-695, 2013.
6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in woman. *Arch Intern Med* 161:1717-2173, 2001.
7. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375:2215-22, 2010.
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-41, 2011.
9. Faira-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 77:591-8, 2006.
10. Schara R, Medvescek M, Skaleric U. Periodontal disease and diabetes metabolic control: a full-mouth disinfection approach. *J Int Acad Periodontol* 8:61-6, 2006.
11. The American Academy of Periodontology. Diabetes and Periodontal Disease. *Rev J Periodontology* 70:935-949, 1999.
12. Sandberg GE, Sundberg He, Fiellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health. A comparison between diabetic and non diabetic subject. *Diabetes Res Clin Pract* 50:27-34, 2000.
13. Frantzis TG, Reeve CM, Brown AL jr. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingival of diabetics and non diabetics patients with periodontal disease. *J Periodontol* 42:406-11, 1971.
14. Bartolucci EG, Parkers RG. Accelerated periodontal breakdown in uncontrolled diabetes. *J Periodontol* 52:387-90, 1999.
15. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 357:2482-2494, 2007.
16. Patogenesi e storia naturale del diabete insulino dipendente. In Greco-Ghirlanda; Verducci 99-106, 1997.
17. The American Academy of Periodontology. Diabetes and Periodontal Disease. *J Periodontol* 71 (4):664-78, 2000.
18. Meurman J H, Collin H L, Niskanen L, Toyr J, Alakuiala P, Keinanen S, Uusitupa M. Saliva in non-insuli-dependent diabetic patients and control subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86:69-76, 1998.
19. AMD-SID-SIdP - Diabete e Parodontite. Documento congiunto a cura di esperti AMD-SID-SIdP, pagg 5-6, 2015.
20. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89:570-6, 2000.
21. Preshaw PM. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55(1):21-31, 2012.
22. Taylor JJ, Preshaw PM & Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* 40 (Suppl. 14):113-134, 2013.
23. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 29:295.9, 2006.
24. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology and Journal of Periodontology* 40 (Suppl. 14):154-163, 2013.
25. Shultis WA, Weil Ej, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 306-11, 2007.
26. Borgnakke WS, Ylostalo PW, Taylor GW and Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of Clinical Periodontology* 40 (suppl. 14):135-142, 2013.
27. Eke PI, Genco RJ. CDC periodontal disease surveillance project background, objectives, and progress report. *J Periodontol* 78 (suppl):1366-71, 2007.
28. Manfredi M, Vescovi P, Savi A, Bonanini M. Problemi correlati al trattamento odontoiatrico nei pazienti diabetici. *News Oris* (6):16-21, 2000.
29. Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *JADA* 56:86-89, 2001.

Il microbiota e le malattie metaboliche. Una succinta review

Microbiota and metabolic disease. A brief review



R. Fornengo¹

riccardo_fornengo@yahoo.it

RIASSUNTO

In questa succinta review si vuole fare un update sintetico e snello delle principali conoscenze sul microbiota e i suoi influssi sull'organismo; pertanto non ha la pretesa di completezza ma deve essere inteso come uno stimolo ad affacciarsi ad un nuovo, complesso e in divenire campo di studio. Fino a pochi anni fa erano molto rari gli articoli sul microbiota, mentre negli ultimi anni il numero delle pubblicazioni sta aumentando esponenzialmente in rapporto ad un costante incremento dell'interesse su questo complesso sistema. La capacità di comprendere il microbiota e di poterlo modificare potrebbe rappresentare la nuova frontiera per la prevenzione e la terapia del diabete tipo 1, del diabete tipo 2 e dell'obesità.

Parole chiave Microbiota, Obesità, Diabete mellito tipo 1, Diabete mellito tipo 2.

SUMMARY

In this brief review, I want to make a synthetic update of the main knowledge regarding the microbiota and its influences on the organism; therefore, it has no claim to completeness, but must be understood as a stimulus to appear in a new, complex and evolving field of study. Until a few years ago were very rare scientific papers on the microbiota, while in recent years the number of publications is increasing exponentially in relation to a steady increase in interest of this complex system. The ability to understand and to be able to modify the microbiota may represent a new frontier for the prevention and treatment of type 1 diabetes, type 2 diabetes and obesity.

¹ SSD di Diabetologia, Ospedale di Chivasso, ASLTO4.

Key words Microbiota, Obesity, Type 2 diabetes mellitus, Type 1 diabetes mellitus.

INTRODUZIONE

L'entità biologica umana è una stabile simbiosi tra due uguali sistemi autonomi: un macro organismo (l'ospite umano) e i microrganismi simbiotici che si sono adattati a vivere negli organi umani sulla base di una relazione mutualmente benefica⁽¹⁾.

Il microbiota umano è composto da sei principali filati o tipi: Firmicuti, Batteriodi, proteobatteri, Actinobatteri, Fusobatteri, e i Verrucobatteri. I Firmicuti e i Batteriodi rappresentano circa il 90% dei batteri.

Il microbiota umano è un'entità molto complessa che, in condizioni fisiologiche, contribuisce allo sviluppo del sistema intestinale, del sistema immunitario, alla degradazione dei polisaccaridi non digeribili; gioca inoltre un ruolo importante nella distribuzione del grasso corporeo e nel controllo dell'omeostasi energetica⁽²⁾. Il microbiota viene influenzato dall'alimentazione, dallo stile di vita, dall'esercizio fisico, dall'uso degli antibiotici e dal tipo di antibiotici e dal background genetico⁽³⁾. Il microbiota interviene nella regolazione della produzione di acidi grassi a catena corta a loro volta coinvolti nella regolazione dell'assorbimento del cibo e della modulazione insulinica nella generazione di un basso grado di infiammazione. A questo proposito è stato infatti dimostrato che i topi germ free sono protetti dall'obesità e dalle alterazioni metaboliche indotte da diete ad alto tenore di grassi saturi, tipiche dei paesi occidentali⁽⁴⁾, mentre i topi germ free sottoposti a trapianto di microbiota da topi obesi incrementano il contenuto di grasso corporeo e l'insulino resistenza⁽⁵⁾. La metformina, somministrata ai topi, è associata all'incremento degli Akkermansia mucinophila, che hanno un impatto positivo sull'obesità e sul diabete, inducendo un calo

ponderale, un miglioramento del controllo glicemico e non ultimo una riduzione dell'infiammazione sistemica⁽⁶⁻⁸⁾, migliorando le barriere intestinali⁽⁹⁾.

L'intestino è il più grande organo del sistema immunitario ed è abitato da una immensa massa di microbi che vivono in simbiosi con l'ospite⁽¹⁰⁾. Il microbiota dell'intestino di un soggetto umano adulto è composto da circa 10^{13} - 10^{15} microorganismi⁽¹¹⁾. Le due principali popolazioni di microbi presenti nell'intestino adulto sono rappresentate dai Batterioidi (batteri Gram negativi) e dai Firmicutes (batteri Gram positivi). La colonizzazione dell'intestino inizia con il parto. La colonizzazione dei primi cinque anni di vita sembra che sia fondamentale per il corretto sviluppo del sistema immunitario⁽¹²⁾. Lo sbilanciamento del microbiota intestinale conduce alla disbiosi intestinale che sembra essere coinvolta nello sviluppo delle maggiori malattie immunomediate⁽¹³⁻¹⁴⁾. Una meta analisi del 2010 evidenzia vari fattori che possono influenzare il microbiota intestinale umano come l'età, gli stretti rapporti umani, la regione geografica dove si vive e il clima culturale. Le strette relazioni umane possono influenzare il microbiota fin dall'inizio della gravidanza, al momento del parto e durante la colonizzazione intestinale dei primi anni di vita⁽¹⁵⁾. Anche il microbiota del padre biologico può influire sul microbiota della madre e quindi influenzare il microbiota del figlio, così come le coppie stabili hanno un maggior scambio di microbiota rispetto alle coppie non stabili⁽¹⁶⁾. Anche il tipo di parto può determinare il microbiota del nascituro. I bambini nati con parto spontaneo assorbono parte del microbiota vaginale mentre i bambini nati tramite parto cesareo hanno un imprinting diverso con una minore diversificazione del microbiota. Inoltre i bambini nati prematuri hanno un microbiota caratterizzato da scarsa diversità, instabilità e maturazione ritardata⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Infine anche l'allattamento al seno influisce sullo sviluppo del microbiota in modo diverso dall'allattamento con latti maternizzati^(19,20).

I membri che compongono il microbiota tendono ad essere stabili per anni⁽²¹⁾, ma la relativa fluttuazione di ogni singolo membro del microbiota può essere estremamente dinamica⁽²²⁾. Il microbiota intestinale ha una grande resilienza e quindi tende a tornare alle condizioni di partenza dopo la fine dell'evento perturbante. Quindi per modulare il nostro microbiota dobbiamo pensare a degli interventi molto lunghi per evitare un rapido ritorno alla disbiosi di partenza. Sicuramente gli antibiotici possono indurre dei cambiamenti del microbiota anche a lungo termine⁽²³⁾. L'alimentazione è forse il principale fattore ambientale per la modulazione del microbiota. Una alimen-

tazione ricca di acidi grassi saturi induce uno sviluppo dei Bilophila (batteri collegati con lo sviluppo delle coliti), mentre un'alimentazione ricca di acidi grassi polinsaturi stimola la proliferazione di ceppi Lactobacillus e Akkermansia⁽²⁴⁾. Il consumo di proteine e l'attività fisica inducono la diversità microbale e alti livelli di Akkermansia, batteri correlati in modo negativo con l'obesità sia nei topi che negli umani⁽²⁵⁻²⁶⁾. Studi sul microbiota di gemelli omozigoti ed eterozigoti hanno confermato che la genetica ha una bassa influenza sulla sua composizione⁽²⁷⁾, mentre studi su animali da laboratorio e su umani confermano l'importanza del sesso dell'ospite sull'effetto dell'alimentazione sul microbiota⁽²⁸⁾.

Importanti substrati alimentari per il microbiota sono rappresentati dai carboidrati indigeriti o non completamente digeriti con gli amidi complessi e le fibre alimentari, ad esempio la cellulosa e l'emicellulosa, che comprende gli xilani, come la crusca, i glucomannani, e le pectine⁽²⁹⁾.

I lipidi, invece, non possono essere utilizzati dai batteri anaerobi intestinali, in quanto l'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena richiede la presenza di ossigeno, che è scarso a livello intestinale. Quindi i cambiamenti che si osservano in risposta a diete ad alto tenore di grassi sono dovuti a cambiamenti nell'ambiente intestinale⁽³⁰⁾.

MICROBIOTA E DIABETE MELLITO

TIPO 2

I batteri Gram negativi, come i Batterioidi, contengono grandi quantità di LPS (lipopolisaccaridi), forti attivatori dei TLR4 (Toll like receptor 4). Questi recettori sono espressi in moltissime cellule somatiche e del Sistema Nervoso Centrale e sui macrofagi. Il legame tra gli LPS e i TLR4 comporta una risposta infiammatoria e l'espressione e la secrezione di citochine⁽³¹⁾. Questa interazione non è presente solo sui macrofagi ma su tutte le cellule dell'organismo. Nei soggetti obesi i livelli circolanti di LPS sono elevati e questo incremento è direttamente correlato all'incremento della permeabilità intestinale. L'aumento della permeabilità intestinale è dovuta ad una diminuzione delle tight junction intestinali. Gli LPS sono trasportati dai chilomicroni nella circolazione. L'aumento degli LPS è uno dei fattori che induce infiammazione, come già detto, e insulino resistenza, intolleranza al glucosio e obesità⁽³²⁻³³⁾. L'aumento di LPS circolanti induce inoltre l'aumento dell'espres-

sione della NO sintetasi inducibile⁽³⁴⁾. La conferma dell'importanza dell'attivazione dei TLR4 nella genesi dell'insulina resistenza deriva da studi su topi knock-out per il TLR4. I topi, nonostante una dieta ad alto tenore di grassi, sviluppavano una migliore tolleranza glicemica e insulino sensibilità con una bassa infiltrazione macrofagica del tessuto adiposo. La perdita della funzione di TLR4 protegge il tessuto muscolare dall'insulino resistenza indotta dagli acidi grassi⁽³⁵⁾. A livello ipotalamico il blocco della funzione dei TLR4 comporta un incremento dell'attività insulinica a livello periferico⁽³⁶⁾.

È interessante notare che l'attivazione dei TLR4 è coinvolta anche nelle dipendenze da sostanze come la cocaina⁽³⁷⁾.

Il microbiota può influire anche sull'assorbimento dei monosaccaridi. Alcuni ceppi batterici possono indurre una maggiore espressione degli SGLT-1 a livello ileale, mentre altri ceppi possono indurre l'incremento dell'espressione dei GLUT-2 a livello del digiuno e dell'ileo^(38,39).

MICROBIOTA E DIABETE MELLITO

TIPO 1

L'incidenza deIDiabete Mellito Tipo 1 (DMT1) sta crescendo in tutti paesi industrializzati dalla fine della seconda guerra mondiale. Anche altre condizioni morbose, come ad esempio i fenomeni allergici e la celiachia, hanno una parallela tendenza all'aumento dell'incidenza^(40,41) questo incremento non può essere spiegato con il solo aspetto genetico⁽⁴²⁾. Infatti i bambini migranti provenienti da popolazione a basso rischio di sviluppo di DMT1, assumono il rischio delle popolazione ad alto rischio⁽⁴³⁾. I virus sembrano sicuramente implicati nello sviluppo del DMT1 ma la relazione causa effetto tra infezione e malattia non è ancora stata correttamente stabilita. Come già detto l'uso di antibiotici causa cambiamenti anche a lungo termine, ma in alcuni casi potrebbe avere degli effetti benefici come si è visto un uno studio su ratti in cui l'uso di sulfametoxazolo e trimetoprimaveva un effetto protettivo sulle alterazioni del microbiota intestinale e sul conseguente sviluppo di DMT1, effetto che non compariva con l'uso di altri farmaci come ampicillina o la neomicina solfato⁽⁴⁴⁾. La dieta occidentale ad alto tenore di grassi, ad alto tenore di carboidrati e a basso tenore di fibre può indurre profondi cambiamenti funzionali a livello del microbiota intestinale⁽⁴⁵⁾. Questi dati suggeriscono che i bambini

non affetti da DMT1 potrebbero aver avuto un microbiota più bilanciato e stabile rispetto ai bambini che hanno sviluppato il DMT1⁽⁴⁶⁾.

Lo studio TEDDY ha osservato bambini con genotipo ad alto rischio in sei centri diversi (Finlandia, Svezia, Germania, Colorado, Stato di Washington, Georgia/Florida). Le conclusioni dimostrano che esiste una grande variabilità nel microbiota nei i sei centri. Il microbiota veniva influenzato da specifici fattori legati al paese e allo stile di vita. Dallo Studio è emerso che i bambini con alto rischio per lo sviluppo di DMT1 avevano degli specifici pattern di microbiota con delle similitudini intercontinentali e delle differenze intracontinentali. L'origine geografica era associata alla presenza e relativa abbondanza di ceppi micrbiotici. I bambini finlandesi e quelli del Colorado presentavano una scarsa differenziazione microbionica⁽⁴⁷⁾.

L'uso di probiotici nei primi 30 giorni di vita nei bambini studiati nel TEDDY study ha comportato una riduzione del rischio di sviluppo dell'autoimmunità verso le Beta cellule solo per coloro che avevano un genotipo DR3/4, mentre era assente per gli altri genotipi⁽⁴⁸⁾.

Un altro studio ha seguito per oltre 3 anni bambini finlandesi, russi e estoni con uguale rischio genetico per l'autoimmunità. Da questo studio emergeva che esistono delle sostanziali differenze tra la composizione e il funzionamento del microbiota dei bambini delle tre nazioni. I batteriodi erano dominanti nei bambini finnici ed estoni. Inoltre i bambini finlandesi e estoni avevano un alto tasso di LPS di derivazione batteriode. Tali LPS hanno la capacità di influire sullo sviluppo del sistema immunitario e la tolleranza alle endotossine⁽⁴⁹⁾.

MICROBIOTA E OBESITÀ

L'obesità è una condizione multifattoriale che deriva dall'interazione della genetica individuale con l'ambiente. La prevalenza dell'obesità nel mondo sta salendo in modo sempre più marcato dagli anni '70-'80 in avanti⁽⁵⁰⁾. Nel 2014 l'Organizzazione Mondiale della Sanità stimava che almeno 600 milioni fossero gli obesi nel mondo. Indubbiamente il cibo sempre più conveniente, facilmente reperibile, ad alta densità energetica e di scarsa qualità e l'eccesso di nutrizione sono tra le cause più importanti nell'aumento dell'obesità. Gli stessi fattori hanno anche una notevole importanza nell'alterazione del microbiota.

Nel 2006 è uscito uno dei primi studi che ha confermato il rapporto tra microbiota, incremento ponderale e obesità, rapporto determinato dalla ca-

pacità del microbiota di rendere disponibile per l'ospite una maggiore quantità di energia assorbibile⁽⁵¹⁾. Tale studio dimostrava che il trapianto di microbiota da topi geneticamente obesi ob/ob in topi germ free, determinava incremento ponderale; l'incremento non si osservava quando veniva trapiantato microbiota di topi non obesi, a parità di assunzione di cibo. Il microbiota "obesogeno" possiede enzimi che possono indurre idrolisi e fermentazione di polisaccaridici altrimenti indigeribili che aumentano l'energia disponibile per l'ospite⁽⁵²⁾, soprattutto sotto forma di acidi grassi a catena corta.

Studi su gemelli omozigoti discordanti per il peso hanno permesso di determinare il collegamento tra microbiota, peso e alimentazione.

I soggetti con un fenotipo obeso e con una minore ricchezza batterica hanno una riduzione dei batteri produttori di butirrato, una minore produzione di metano e idrogeno, un incremento dello stress ossidativo⁽⁵³⁾, cui conseguiva una maggiore tendenza a sviluppare quadri infiammatori. La dieta occidentale (alto tenore di grassi saturi, bassa presenza di fibre, etc) induce una riduzione dei ceppi batterici dei Batteriodi e favorisce lo sviluppo dei ceppi dei Firmicuti e specialmente i Mollicute⁽⁵⁴⁾, che sono coinvolti nel metabolismo dei carboidrati. Il microbiota di soggetti obesi ha una prevalenza di Firmicuti, mentre il microbiota di soggetti magri ha una prevalenza di Batteriodi⁽⁵⁵⁾ con elevato rapporto Batteriodi/Firmicuti. L'importanza del microbiota nell'obesità è stato sottolineato anche da uno studio che metteva in luce come, già a sei mesi di vita, i differenti tipi di microbiota potevano essere predittivi del rischio di sviluppo di sovrappeso/obesità a 7 anni⁽⁵⁶⁾.

Uno dei ceppi batterici più importanti nella prevenzione dell'obesità è l'Akkermansia muciniphila, che appartiene al gruppo dei verrucomicrobia. Molti studi descrivono una correlazione inversa tra la concentrazione di Akkermansia muciniphila e modelli di obesità genetica e alimentare. La somministrazione di prebiotici, fibre alimentari come l'inulina e i suoi derivati, induce un netto incremento dell'Akkermansia in topi geneticamente obesi, con un miglioramento delle funzioni metaboliche e del metabolismo glucidico⁽⁵⁷⁾.

Il microbiota influenza la fermentazione dei carboidrati indigeribili in acidi grassi a catena corta (SCFA: acido butirrico, acido acetico, e propionico). L'acido butirrico e il propionico hanno un effetto antiobesogeno mentre l'acido acetico ha effetto opposto. Infatti i primi due sono principalmente prodotti dai Batteriodi mentre il terzo dai Firmicuti⁽⁵⁸⁾.

L'acido butirrico stimola il rilascio da parte delle

cellule L del GLP-1 e del GIP migliorando l'insulino sensibilità⁽⁵⁹⁾. L'acido propionico ha effetti positivi sull'inibizione del funzionamento dell'Acetil-CoA Sintetasi e quindi effetto sulla sintesi del colesterolo. L'acido acetico è invece substrato per la lipogenesi e per la sintesi di colesterolo⁽⁶⁰⁾.

Molti studi sono stati fatti per capire quale aspetto dell'alimentazione andasse ad influire di più sul microbiota, se la composizione della dieta o la quantità di calorie introdotte. La qualità ha una notevole rilevanza come si evince da studi sia sui topi⁽⁶¹⁾ che su uomini⁽⁶²⁾.

MICROBIOTA E CHIRURGIA

BARIATRICA

La chirurgia bariatrica, oltre al calo ponderale indotto dalla riduzione dell'introito alimentare, induce profondi cambiamenti nella fisiologia dell'intestino. Induce cambiamenti nella secrezione degli ormoni che inducono sazietà (GLP-1, Peptide YY, Oxintomodulina) e alterazione della velocità dello svuotamento gastrico. Alcuni tipi di intervento come la sleeve gastrectomy e il bypass gastrico Roux-en-y inducono alterazione del metabolismo degli acidi biliari con ulteriore effetto rimodulante sul microbiota intestinale⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Il microbiota cambia profondamente dopo la chirurgia bariatrica. Infatti trapiantando il microbiota prelevato in un intestino di topi sottoposti a bypass gastrico Roux-en-y in topi germ free, si induceva un netto calo ponderale. Calo di peso che non compariva nei topi sottoposti a trapianto di microbiota preso da topi sottoposti a finti interventi di chirurgia bariatrica⁽⁶⁶⁾.

MICROBIOTA E TERAPIA

I prebiotici sono definiti come carboidrati fermentabili ma non digeribili^(67,68) che hanno la capacità di influenzare il microbiota intestinale al fine di indurre un beneficio salutare all'ospite. Tra i benefici dimostrati si evidenziano un miglioramento del segnale insulinico e la sua secrezione. Tra i prebiotici troviamo l'inulina, gli amidi resistenti e gli oligosaccaridi⁽⁶⁹⁾.

L'uso di prebiotici è in grado di modulare lo sviluppo anche in modo importante di molti ceppi batterici e in particolare dei batteriodi a discapito dei firmicuti, favorendo quindi un rapporto tra i ceppi batterici come quello che si ritrova nel microbiota dei soggetti magri⁽⁷⁰⁾.

Inoltre i prebiotici hanno dimostrato di migliorare molti parametri metabolici come livelli di glicemia a digiuno, la tolleranza glicidica, di ridurre i livelli plasmatici di trigliceridi, l'infiltrazione lipidica dei muscoli, la massa del tessuto adiposo, lo stress ossidativo e di migliorare la sensibilità leptinica.

I prebiotici modulano anche la secrezione del GLP-1 e del GLP-2, e incrementano la sensazione di sazietà, con effetti sull'appetito e sulla risposta glicidica dopo il pasto⁽⁷¹⁾.

I probiotici sono rappresentati da microrganismi viventi che possono migliorare la salute dell'ospite modificando il microbiota dopo essere stati ingeriti⁽⁷²⁾.

Esistono ancora pochi studi sull'uso dei probiotici nei soggetti affetti da diabete mellito, mentre sono molto più numerosi nella popolazione murina affetta da diabete.

Il *Lactobacillus casei* induce un decremento dei livelli glicemici nei topi affetti da diabete tipo 1 e previene l'insorgenza di diabete tipo 2 nei modelli murini^(73,74). La somministrazione di probiotici ha dimostrato di ridurre la distruzione delle Beta cellule, di ridurre il danno ossidativo del pancreas, di manifestare proprietà anti infiammatorie, di ridurre la traslocazione batterica tra l'intestino e l'ospite e di ridurre l'espressione delle citochine pro infiammatorie⁽⁷⁵⁾.

CONCLUSIONI

In conclusione le modificazioni del microbiota che riscontriamo nell'obesità, nella sindrome metabolica, nel diabete tipo 1 e 2 potrebbero rappresentare un potenziale target terapeutico: l'utilizzo di terapie ad azione prevalentemente locale, con limitati effetti sistemici, potrebbe diventare un nuovo modo di trattare le patologie metaboliche.

BIBLIOGRAFIA

1. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 320(5883):1647-51, 2008.
2. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 10:735-44, 2010.
3. Chen J, Li Y, Tian Y, Huang C, Li D, Zhong Q, Ma X. Interaction between microbes and host intestinal health: modulation by dietary nutrients and gut-brain-endocrine-immune axis. *Curr Protein Pept Sci* 16:592-603, 2015.
4. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:979-84, 2007.
5. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity

is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 3:213-23, 2008.

6. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, François P, de Vos WM, Delzenne NM, Schrenzel J, Cani PD. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 60:2775-86, 2011.
7. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increased in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 63:727-35, 2014.
8. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9066-71, 2013.
9. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross talk between *akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9066-71, 2013.
10. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124:837-48, 2006. Doi: 10.106/j.cell2006.02.017.
11. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59-65, 2010.
12. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota. Masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 11:227-238, 2013.
13. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, Atkinson MA. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 177:30-37, 2014.
14. West CE, Renz H, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Allen KJ, Vuillermin P, Prescott SL; in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 135:3-13, 2015.
15. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486:222-227, 2012.
16. Song SJ, Lauber C, Costello EK, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons D, Caporaso JG, Knights D, Clemente JC, Nakielny S, Gordon JL, Fierer N, Knight R. Cohabiting family members share microbiota with one other and with their dogs. *eLIFE* 2, e00458, 2013.
17. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 21:167-173, 2013.
18. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 132:601-607, 2013.
19. Thum C, Cookson AL, Otter DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, Roy NC. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr* 142:1921-8, 2012.

20. Roger LC, Costabile A, Holland DT, Hoyles L, McCartney AL Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology* 156:3329–41, 2010.
21. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Godman AL, Clemente JC, Knight R, Heath AC, Leibel RL. The long term stability of the human gut microbiota. *Science* 341(6141):1237439, 2013.
22. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505(7484):559–63, 2014.
23. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 12:154–67, 2016. Doi:10.1038/nrendo.2015.218.
24. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab* 22(4):658–68, 2015.
25. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between Akkermansia Muciniphila and intestinal epithelium controls diet induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9066–71, 2013.
26. Karlsson CL, Onnerfält J, Xu J, Molin G, Ahrné S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal e and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)* 20:2257–61, 2012.
27. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A et al. A core gut microbiome in obese e lean twins. *Nature* 457(7228):480–4, 2009.
28. Bolnick DI, Snowberg LK, Hirsch PE, Lauber CL, Org E, Parks B, Lusi AJ, Knight R, Caporaso JG, Svanbäck R. Individual diet has sex-dependent effects on vertebrate gut microbiota. *Nat Commun* 5:4500, 2014.
29. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 3:289–306, 2012.
30. Islam KB, Fukiya S, Hagi M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 141:1773–81, 2011.
31. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol* 9:692–703, 2009.
32. Prada PO, Zecchin HG, Gasparetti AL, Torsoni MA, Ueno M, Hirata AE, Corezola do Amaral ME, Höer NF, Boschero AC, Saad MJ. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in tissue-specific fashion. *Endocrinology* 146:1576–87, 2005.
33. Kahn CR. Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and the pathogenesis of diabetes. *Exp Diabetes Res* 4:169–82, 2003.
34. Sugita H, Kaneki M, Tokunaga E, Sugita M, Koike C, Yasuhara S, Tompkins RG, Martyn JA Inducible nitric oxide synthase plays a role in LPS-induced hyperglycemia and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E386–94, 2002.
35. Huang YL, Morales-Rosado J, Ray J, Myers TG, Kho T, Lu M, Munford RS. Toll-like receptor agonists promote prolonged triglyceride storage in macrophages. *J Biol Chem* 289(5):3001–12, 2014.
36. Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the cross-roads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr Rev* 36:245–71, 2015.
37. Northcutt AL, Hutchinson MR, Wang X, Baratta MV. DAT isn't all that: cocaine reward and reinforcement requires Toll Like Receptor 4 signaling. *Mol Psychiatry* 20:1525–37, 2015.
38. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 291(5505):881–4, 2001.
39. Woting A, Pfeiffer N, Loh G, Klaus S, Blaut M. Clostridium ramosum promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *MBio* 5(5):e01530–14, 2014.
40. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The “Hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol* 160:1–9, 2010.
41. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H et al. The “Hygiene hypothesis” and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS* 121:478–493, 2013.
42. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 383:69–82, 2014. Doi:10.1016/S140-6736(13)60591-7.
43. Ghazarian L, Diana J, Simoni Y, Beaudoin L, Lehuen A. Prevention or acceleration of type 1 diabetes mellitus by viruses. *Cell Mol Life Sci* 70:239–55, 2012. doi: 10.1007/s00018-012-1042-1.
44. Hara N, Alkanani AK, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, Frank DN, Zipris D. Prevention of virus induced type 1 diabetes with antibiotic therapy. *J Immunol* 189:3805–14, 2012.
45. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559–63, 2014. Doi:10.1038/nature12820.
46. de Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B, Honkanen H, de Vos WM, Welling GW, Hyöty H, Harmsen HJ. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 57:1569–77, 2014.
47. Kempainen KM, Ardisson AN, Davis-Richardson AG, Fagen JR, Gano KA, León-Novelo LG, Vehik K, Casella G, Simell O, Ziegler AG, Rewers MJ, Lernmark Å, Hagopian W, She JX, Krischer JP, Akolkar B, Schatz DA, Atkinson MA, Triplett EW; TEDDY Study Group. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38:329–32, 2015.
48. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr* 170:20–8, 2016.
49. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 165(4):842–53, 2016.
50. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 32:1431–7, 2008.
51. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon

41. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444(7122):1027–31, 2006.
52. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JL. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 307(5717):1955–9, 2005.
53. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500(7464):541–6, 2013.
54. DiBaise JK, Frank DN, Mathur R. Impact of the gut microbiota on the development of obesity: current concepts. *Am J Gastroenterol (suppl 1)* 11:22–27, 2012.
55. Scott KP, Antoine JM, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the GM to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis* 26:25877, 2015.
56. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 87:534–8, 2008.
57. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M et al. Responses of gut microbiotas and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 60:2775–86, 2011.
58. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 294:1–8, 2009.
59. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G, Marsh DJ. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanism. *PLoS One* 7:e35240, 2012.
60. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 6:110–9, 2015.
61. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, de Vogel-van den Bosch J, Kleerebezem M, Müller M, van der Meer R. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303(5):G589–99, 2012.
62. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 101:1493–502, 2009.
63. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:575–84, 2013.
64. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, Wilson-Pérez HE, Sandoval DA, Kohli R, Bäckhed F, Seeley RJ. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 509(7499):183–8, 2014.
65. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, Fändriks L, le Roux CW, Nielsen J, Bäckhed F. Roux-en-y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metabol* 22:228–38, 2015.
66. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 5(178):178ra41, 2013.
67. Barendse E. Vitamin D and prebiotics may benefit the intestinal microbacteria and improved glucose homeostasis in prediabetes and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 19:497–510, 2013.
68. Delzenne NM, Kok N. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 73(2 Suppl):S456–S458, 2001.
69. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 7:639–46, 2011.
70. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, François P, de Vos WM, Delzenne NM, Schrenzel J, Cani PD. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 60:2775–86, 2011.
71. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM, Delzenne NM. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 90:1236–43, 2009.
72. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 94:3288–94, 2011.
73. Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T. Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice. *Endocr J* 44:357–65, 1997.
74. Matsuzaki T, Nagata Y, Kado S, Uchida K, Kato I, Hashimoto S, Yokokura T. Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *APMIS* 105:643–9, 1997.
75. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res* 75:189–95, 2008.

Trattamento dell'ipoglicemia da attività sportiva in diabetici tipo 1 mediante l'uso di un integratore liquido contenente glucosio, tiamina e manganese

Treatment of exercise related hypoglycemia in people with type 1 diabetes mellitus by a liquid supplement containing glucose, thiamine and manganese



C. De Fazio¹, S. Gentile², F. Strollo³, V. Russo⁴, G. Corigliano⁵

gerardocorigliano@libero.it

RIASSUNTO

L'ipoglicemia è uno dei problemi più frequenti che la persona con diabete può riscontrare nella vita quotidiana; la paura dell'ipoglicemia è il principale ostacolo alla pratica regolare di attività sportiva per le persone con diabete insulino-dipendente (DMT1). La cattiva gestione dell'ipoglicemia in corso di attività fisica in termini di qualità, quantità ed indice glicemico dei carboidrati assunti implica la comparsa di frequenti iperglicemie reattive ed alta variabilità glicemica. Scopo del lavoro: valutare la capacità del prodotto GlucoSprint® di risoluzione delle crisi ipoglicemiche da esercizio fisico o da attività sportiva in atleti adulti DMT1, analizzando il delta di incremento glicemico ad 8' e 15' e l'eventuale presenza di iperglicemia tardiva da ipercorrezione a 60'-75', ma anche la percezione dell'ipoglicemia e relativa soglia, la frequenza dell'ipoglicemia nell'ultimo mese, le abituali modalità di correzioni adoperate, la frequenza di iperglicemie reattive da ipercorrezione, la percezione soggettiva di gradimento del prodotto ed il benessere percepito. I 100 atleti DMT1 praticanti attività sportiva a vari livelli, reclutati nelle manifestazioni sportive di "diabete-sport" organizzate dall'Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici, hanno manifestato un rapido recupero dell'ipoglicemia da esercizio fisico/sport nel giro di 8'-15' (delta

glicemico medio di 53.2 mg/dl con raddoppio del valore di partenza con dose media di 1,2 fialoidi/12gr di glucosio), con un'assunzione ritenuta comoda (77%) e quasi senza rimbalzi glicemici tardivi (89%). Solo il 7% riferisce di aver riscontrato un rimbalzo iperglicemico. Suggestivi riportati dagli atleti DMT1: 3 diversi formati (15, 20 e 30 gr) con presenza di CHO a lento rilascio, confezione in formato gel spremibile, aggiunta di aromi (menta, agrumi, cannella, etc.). Con i dovuti miglioramenti il GlucoSprint® può essere il prodotto di elezione nella risoluzione di eventi ipoglicemici correlati alla pratica sportiva.

Parole chiave Attività fisica/sport, Ipoglicemia, Diabete mellito tipo 1.

SUMMARY

Hypoglycemia (hypo) is one of the most frequent complications of people with diabetes and being afraid of it is the main barrier to regular practice of sports in insulin-dependent (T1DM) patients. Poor exercise-related hypo management in terms of quality, carbohydrate load and glycemic index of ingested food often causes reactive hyperglycemia and large glycemic variability. The purpose of the study was to assess the ability of 10 g glucose vials (GlucoSprint®, Harmonium, Italy) to stop exercise-related hypoglycemic events in 100 adult T1DM athletes. To do so we verified (i) blood glucose increase within 8' and 15' after Glucosprint administration, (ii) measurable hyperglycemic effects of excess ingestion eventually occurring within 60'-75', but also (iii) perception of hypoglycemia, its threshold level, rate of hypoglycemia during the last month, usual correction style, rate of reactive hyperglycemia, subjective perception

¹ Specialista in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate, Consulente Motoria A.N.I.A.D.

² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Seconda Università di Napoli.

³ Comitato Scientifico A.N.I.A.D.

⁴ Biologa nutrizionista, Consulente nutrizionale A.N.I.A.D.

⁵ Servizio di Diabetologia Accreditato AID Napoli.

of product approval and related perceived well-being. The 100 people with T1DM practicing exercise or sports at various levels who were recruited in events of “diabetes and sports” organized by the Italian National Association of Athletes with Diabetes (A.N.I.A.D. O.N.L.U.S.) recovered from exercise/sports-associated hypoglycemia within 8'-15' (average glycemic delta was +53.2 mg/dl) and a mean dose of 1.2 vials - i.e. 12g glucose - led glucose levels to about twice as high as starting ones. Most people considered ingestion to be very easy (77% cases) and were happy to rate no late hyperglycemic rebounds (89% cases). Only 7% reported on a hyperglycemic rebound (after 60'-75'), mainly explained by overreaching as a result of fear of long lasting hypoglycemia. Tips provided by DMT1 athletes were: try to produce (i) 3 different vial sizes (15, 20 and 30g), maybe even (ii) containing either fast-acting or slow-release carbohydrates, (iii) squeezable gel packs, and (iv) added flavors (mint, citrus, cinnamon, etc.). GlucoSprint®, after expected improvements, may be the product of choice to overcome exercise/sports related hypoglycemia.

Key words Exercise/sports, Hypoglycemia, T1DM.

INTRODUZIONE

L'ipoglicemia rappresenta una delle più frequenti fonti di preoccupazione che la persona con diabete insulino-dipendente deve affrontare nella vita quotidiana; è stato infatti calcolato che questa vada incontro a parecchie migliaia di episodi ipoglicemici nel corso della vita⁽¹⁾. Essa costituisce un serio ostacolo all'intensificazione della terapia per il raggiungimento dei target glicemici e dell'HbA_{1c} al punto tale che spesso, di fronte al timore dell'ipoglicemia, si ha la tendenza ad “ipercorreggere”, mantenendo livelli glicemici elevati. L'“ipercorezione” infatti è un fenomeno frequentemente osservato nel DMT1. Infatti, per evitare di incorrere in episodi ipoglicemici, il paziente corregge bassi valori di glicemia in modo eccessivo senza attendere il tempo necessario a verificare che i livelli glicemici abbiano il tempo di riequilibrarsi⁽²⁾. La paura dell'ipoglicemia, inoltre, figura come la principale barriera ad una regolare attività sportiva in soggetti con diabete insulino-dipendente⁽³⁾. Molteplici sono i fattori che possono indurre una crisi ipoglicemica: dose di insulina basale inadeguata, bolo sovradosato, omissione di un pasto o intervallo eccessivo fra somministrazione di insulina e inizio di quest'ultimo, quantità insufficiente di carboidrati, eccessivo consumo di alcool, dispendio

energetico eccessivo per attività fisica e/o sportiva, soprattutto quando quest'ultima non era stata programmata.

L'obiettivo specifico del lavoro è stato quello di valutare la capacità del prodotto GlucoSprint® di risoluzione delle crisi ipoglicemiche da esercizio fisico o attività sportiva in atleti adulti con diabete tipo 1 (DMT1).

Gli obiettivi secondari, determinati mediante la somministrazione di appositi questionari, sono stati rappresentati dagli effetti sulla percezione dell'ipoglicemia, sulla tendenza all'ipercorezione e sul gradimento del prodotto.

MATERIALI E METODI

In occasione di eventi di diabete e sport organizzati dall'Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici (A.N.I.A.D. O.N.L.U.S.) sono state reclutate 100 persone con DMT1 praticanti attività motoria o attività sportiva a vari livelli, le cui caratteristiche sono mostrate in tabella 1.

Il GlucoSprint® (Harmonium, Italy) è un integratore in grado di risolvere la crisi ipoglicemica^(4,5), per tre caratteristiche fondamentali:

- a) rapidità di azione: produce un incremento della glicemia molto rapido con un'azione massima entro 15 min;
- b) praticità di utilizzo: di facile assunzione, immediato assorbimento in assenza di dispersione o rischio di deterioramento del prodotto grazie alla fialoide foto-opaca;
- c) misurabilità dell'effetto: possibilità di assumere quantità certe e note di glucosio (dosatore sul lato della fialoide che offre l'opportunità di visualizzare la quantità esatta di glucosio assunto) al fine di personalizzare la dose necessaria per risolvere le ipoglicemie. Esso è richiudibile e offre la possibilità di consumo successivo della quota non assunta.

All'atto dell'arruolamento, tutti i partecipanti hanno compilato il questionario 1 su percezione delle ipoglicemie (grado di percezione, numerosità, soglia di percezione) con relative modalità di correzione (Tabella 2) e al termine dell'assunzione di GlucoSprint® il questionario 2, rappresentato da un modulo riassuntivo dei valori glicemici e da due domande sulla percezione dell'efficacia del prodotto (Tabella 3). I due questionari non sono stati reperiti in letteratura né validati ma elaborati dagli autori sulla base di una precedente valutazione delle esigenze e percezioni di atleti con DMT1 seguiti negli ultimi 25 anni. I questionari sono pertanto il frutto di un'attenta

Tabella 1 Caratteristiche clinico-diabetologiche e antropometriche degli atleti con diabete.

	N	TIPO DM1	ETÀ (ANNI)	BMI	DURATA DM (ANNI)	HBA1C	TERAPIA
TOTALE	100	100	38.8±11.8	23.6±2.7	20.7±11.9	7.3±0.8	
M	77		38.8±11.7	23.8±2.4	20.5±11.8	7.3±0.7	
F	23		39.0±12.2	22.9±3.4	21.5±12.7	7.4±0.9	
MDI (M+F)							54
CSII (M+F)							46
AF/SPORT PRATICATO	Cammino	Calcio/ calcio a 5	Running su strada/su pista	Triathlon	Attività aerobica (nuoto, trekking, ciclismo)	Altri (canottaggio, pugilato, vela, palestra, basket, pallavolo)	
	14.0%	19.0%	34.0%	4.0%	15.0%	14.0%	

M = uomini; F = donne; MDI = soggetti con iniezioni multiple; CSII = soggetti con microinfusore.

Tabella 2 Questionario 1 su percezione delle ipoglicemie e modalità di correzione.

MODULO OSSERVAZIONE DELL'INCIDENZA E RELATIVA CORREZIONE DELL'IPOGLICEMIA NEL QUOTIDIANO	
1) Come consideri la percezione delle tue IPOGLICEMIE?	<input type="checkbox"/> ottima (le percepisci sempre) <input type="checkbox"/> buona (le percepisci quasi sempre) <input type="checkbox"/> scarsa (spesso non le percepisci più o comunque fai fatica)
2) Quante IPOGLICEMIE hai avuto nell'ultimo mese?	<input type="checkbox"/> n°= <input type="checkbox"/> fascia mattutina (7.00-13.00) = <input type="checkbox"/> fascia pomeridiana (13.00-19.00) = <input type="checkbox"/> fascia serale (19.00-24.00) = <input type="checkbox"/> durante la notte (24.00-7.00) =
3) Qual è la soglia di percezione dell'IPOGLICEMIA? Ti chiediamo di indicare a che livello in linea di massima attualmente avverti il verificarsi di una ipoglicemia; qualora hai un valore preciso di soglia in cui la percepisci la puoi indicare	<input type="checkbox"/> 60-70 mg/dL <input type="checkbox"/> 40-60 mg/dL <input type="checkbox"/> inferiore a 40 mg/dL
4) Cosa assumi abitualmente per la correzione dell'IPOGLICEMIA? Ti chiediamo di descrivere ciò che prendi in caso di ipoglicemia, indicandone sia il tipo che la quantità in gr (se i cibi sono solidi) o in volume (ad esempio: metà bottiglia di coca-cola da 500 mL oppure 250 mL di coca-cola)	<input type="checkbox"/> nella vita quotidiana <hr/> <hr/> <hr/> <input type="checkbox"/> durante e/o dopo l'attività fisica <hr/> <hr/> <hr/>
5) Ti capita di "ipercorreggere" l'IPOGLICEMIA con un rimbalzo iperglicemico successivo?	<input type="checkbox"/> raramente (1-2 volte su 10) <input type="checkbox"/> spesso (3-6 volte su 10) <input type="checkbox"/> sempre

scrematura delle informazioni utili fino a ridurre al minimo il numero delle domande chiave necessarie a rendere snella e credibile la compilazione da parte dei partecipanti; vi hanno contribuito CDF e GC in collaborazione con 30 atleti esperti ed educati all'auto-regolazione del compenso metabolico in corso di esercizio fisico e durante un campo-scuola ad essi specificamente dedicato (dati non pubblicati).

Tutte le glicemie riferite (n. 1015) sono state effettuate da ciascun partecipante con il proprio glucometro personale (utilizzati esclusivamente glucometri rispondenti alle norme ISO 2013⁽⁶⁾ sottoposti preventivamente a verifica di qualità mediante soluzione di controllo).

L'HbA_{1c} è stata eseguita nei laboratori di riferimento di ogni partecipante con metodo HPLC (limite di normalità <6%).

La capacità di risolvere le crisi ipoglicemiche (obiettivo specifico) è stata valutata attraverso il delta di incremento glicemico precoce (rispettivamente a 8' e 15'). Per l'analisi degli obiettivi secondari, sono stati presi in considerazione

- a) la frequenza anamnestica (derivata dal questionario) e quella osservata di iperglicemia da ipercorrezione (definita arbitrariamente tale in base al riscontro di valori >250 mg/dl nella misurazione eseguita fra i 60' e i 75' dopo la sessione di esercizio fisico per la comparsa di sintomi tipici dell'iperglicemia) e
- b) i seguenti parametri derivati dai questionari: capacità soggettiva e soglia oggettiva di percezione dell'ipoglicemia, frequenza di episodi ipoglicemici nell'ultimo mese, abituali modalità di correzione adottate (integrazioni glicidiche), indici di gradimento del prodotto in riferimento a: velocità di risoluzione dell'ipoglicemia, comodità di assunzione, gusto, suggerimenti legati all'esperienza di utilizzo e percezioni soggettive di benessere riferite.

L'analisi statistica per i dati quantitativi (riportati come media ± DS) si è basata sull'analisi della varianza per misure ripetute fra le medie glicemiche a 0', 8' e 15'; per i dati qualitativi, la proporzione

di molte opzioni riportate alle domande a risposta multipla è stata espressa in percentuale del totale (%) e, ove possibile, ci si è avvalsi del metodo del chi quadro per verificare le differenze di distribuzione.

RISULTATI

Per quanto attiene all'obiettivo specifico del lavoro, in caso di ipoglicemia da attività motoria o sportiva riportiamo nella tabella 4 i valori della glicemia capillare a 0', 8' e 15' dall'assunzione della fialoide (con la relativa quantità media assunta in termini di unità fisiche e glucosio in grammi).

Per quanto riguarda gli obiettivi secondari distinguiamo fra ipercorrezione e parametri riferibili al grado di accettazione da parte dei partecipanti.

Riferiamo poi i dati percentuali relativi alle opzioni di risposta al questionario 1 riportati nella tabella 5. Osserviamo a tale riguardo che solo il 7% riferisce di aver riscontrato un rimbalzo iperglicemico tardivo, dato significativamente inferiore al 46% derivante dalla sommatoria delle risposte "spesso" o "sempre" al quesito sulla frequenza delle "ipercorrezioni" rilevabile dal questionario n. 1 (Tabella 6; $p < 0.005$).

Alla luce dei dati glicemici riportati e delle valutazioni soggettive, come dimostra la tabella 7, i partecipanti hanno risposto alle domande 5 e 6 del questionario 2 suggerendo di:

- modificare le formulazioni in 3 tipologie: 15, 20 e 30 gr;
- creare anche un formato gel da spremere in bocca durante le prove di endurance;
- eventuale aggiunta di una quota di CHO a lento rilascio per gli eventi sportivi di lunga durata;
- correggere il gusto per alcuni sgradevole perché troppo dolce, quasi di sciroppo, con l'aggiunta di aromi alla menta, agrumi, cannella, o altro.
- utilizzare il prodotto soprattutto nelle fasi interprandiali a basso tasso di insulina circolante, ma integrarlo con CHO a lento rilascio se l'esercizio è svolto in un momento in cui i livelli circolanti di insulina sono ancora elevati (tipica osservazione

Tabella 4 Glicemie ai tempo T₀, T₈ e T₁₅ e fialoidi assunti con corrispondenti gr di glucosio.

GLICEMIE	0'	8'	15'
	54.3±7.4	90.6±10.8*	108±12.9*

N/GR	FIALOIDI	GRAMMI
	1.2±0.4	12.1±4.2

* Sta a indicare $p < 0.001$.

Tabella 5 Dati espressi sotto forma percentuale del questionario “percezione delle ipoglicemie”.

1) Come consideri la percezione delle tue IPOGLICEMIE?

OTTIMA	54%
BUONA	37%
SCARSA	9%

2) Quante IPOGLICEMIE hai avuto nell'ultimo mese?

IPO%	7,1 ± 5	FASCIA MATTINA	26,5%
TOT IPO/TOT DM	750/100	FASCIA POMERIGGIO	19,7%
		FASCIA SERA	28,9%
		FASCIA NOTTE	24,9%

3) Qual è la soglia di percezione dell'IPOGLICEMIA?

SOGLIA IPO	60-70 mg/dL	69%
	40-59 mg/dL	25%
	< 40 mg/dL	6%

5) Ti capita di “ipercorreggere” l'IPOGLICEMIA con un rimbalzo iperglicemico successivo?

CORREZIONE IPO	54% raramente
	44% spesso
	2% sempre

degli atleti di endurance più competenti ed “educati” all’auto-regolazione del compenso metabolico).

Tabella 6 Percentuale di iperglicemie reattive tardive espressione di ipercorrezione ($p < 0.005$).

IPERGLICEMIE REATTIVE 60'-75' (%)	DA QUESTIONARIO		OSSERVATE SOTTO GLUCOSPRINT	
	SI	NO	SI	NO
	45	54	7	93

DISCUSSIONE

La paura dell’ipoglicemia è il principale ostacolo alla realizzazione di programmi di attività motoria e/o sportiva in persone con diabete, specie se insulino-trattate⁽³⁾. Spesso la correzione è lasciata al caso sulla base del prodotto/alimento che l’atleta con diabete ha disponibile in quel momento. I principali prodotti utilizzati presentano dei limiti alla rapida risoluzione dell’ipoglicemia (saccarosio che deve essere scisso nelle due molecole costituenti, di cui una sola è glucosio; dolciumi o biscotti nei quali il costituente principale saccaridico è formato da amidi a lunga catena e che spesso contengono grassi che ritarda-

Tabella 7 Percezione del grado di risoluzione delle crisi ipoglicemiche con l'assunzione del prodotto e giudizi sulle caratteristiche principali dello stesso.

5) Ho percepito una risoluzione dell'IPOGLICEMIA:

RISOLUZIONE DELLE CRISI IPOGLICEMICHE	COMPLETA	PARZIALE
		88%

6) Descrivi in breve il giudizio che conferisci al prodotto tenendo presente questi aspetti:

	GIUDIZI SUL PRODOTTO
VELOCITÀ RISOLUZIONE	94% ottima
ASSENZA/SCARSE IPERGLICEMIE REATTIVE	89%
COMODITÀ ASSUNZIONE	77%
GUSTO	74% sgradevole
PREZZO	69% elevato

no lo svuotamento gastrico e quindi l'assorbimento dei monosaccaridi) o alla praticità di assunzione (la coca-cola è effervescente ed i relativi gas ostacolano l'atto sportivo, i succhi di frutta provocano ingombro e contengono soprattutto fruttosio, a minor indice glicemico rispetto al glucosio), oltre al fatto di non consentire di dosare con sicurezza il contenuto in grammi di carboidrati assunti. Ciò determina molto di frequente un'assunzione eccessiva di carboidrati, spesso a lento assorbimento, per cui si manifesta un rimbalzo iperglicemico tardivo.

A questi concreti limiti si aggiungono fattori psicologici e comportamentali come la paura dell'ipoglicemia "di per sé", il desiderio di portare a compimento l'evento sportivo per tutta la sua durata, il disagio legato al giudizio/valutazione dei compagni di squadra-allenatori-avversari-pubblico in caso di evento ipoglicemico ed infine la preoccupazione di non avvertire in tempo i sintomi premonitori. Tutto ciò comporta molto spesso ipercorrezione, caratterizzata da una cattiva gestione dell'evento in termini di quantità, qualità e indice glicemico dei carboidrati ingeriti con la conseguenza di frequenti fenomeni di iperglicemia reattiva ed alta variabilità glicemica.

Il prodotto GlucoSprint® da noi sperimentato sembra ovviare alla maggior parte delle problematiche

precedentemente esaminate. Esso, infatti, consente un sollecito recupero dell'ipoglicemia da esercizio fisico/sport nel giro di 8'-15' ($p < 0.001$) con delta glicemico medio di 53.2 mg/dl, pari di fatto al raddoppio del valore di partenza e abbatte significativamente la percentuale di ipercorrezione ($p < 0.005$). La causa della rapidità di azione è da ricercarsi innanzitutto nel fatto che l'unico carboidrato presente nel prodotto è glucosio puro (destrosio), un esoso a rapidissimo assorbimento che non deve subire alcuna scissione enzimatica e nelle tabelle dell'indice glicemico rappresenta il prodotto di riferimento con I.G. pari a 100 contro quello del pane bianco, pari a 75, del saccarosio, pari a 70, della Coca Cola⁽⁷⁾, pari a 65 e del fruttosio, pari a 23⁽⁸⁾.

Importante è la presenza del Manganese, attivatore della vitamina B1, un cofattore enzimatico che interviene nel metabolismo di zuccheri e proteine ed antiossidante cellulare, coinvolto nei processi di protezione dai radicali liberi prodotti durante l'attività sportiva, specie se intensa e prolungata⁽⁹⁾. Infine la stessa Vitamina B1 presente nel GlucoSprint®, entrando in molteplici processi enzimatici della glicolisi, contribuisce alla rapida metabolizzazione del glucosio e quindi alla produzione di energia di pronto impiego particolarmente importante in caso di sport⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIONI

In soggetti con DMT1 praticanti sport o attività motoria regolare l'uso del prodotto GlucoSprint® alla dose media di 1,2 fialoidi pari a 12gr di glucosio è utile per la sua capacità intrinseca di produrre una completa risoluzione delle crisi ipoglicemiche da esercizio fisico (88%) in tempi rapidi (15') nel 94% dei casi benché già dopo 8' si osservi un incremento significativo (media glicemica di 90.6 ± 10.8 rispetto al valore medio glicemico basale 54.2 ± 7.4), con un'assunzione ritenuta comoda (77%) e pressoché in assenza di rimbalzi glicemici tardivi (89%).

Seppure siano auspicabili dei miglioramenti del prodotto sulla scia di quanto suggerito dagli utilizzatori, riteniamo, in attesa di ulteriori lavori controllati, che il GlucoSprint® possa essere il prodotto di elezione nella risoluzione di eventi ipoglicemici correlati alla pratica fisica e sportiva.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Awoniyi O1, Rehman R, Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Curr Diab Rep* 13:669-78, 2013.

2. Bruttomesso D, Cipponeri E, Paura dell'ipoglicemia e sue implicazioni nella gestione ed educazione del paziente. *G It Diabetol Metab* 35:213-217, 2015.

3. Anne-Sophie Brazeau et al, Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care* 31:2108-2109, 2008.

4. Tubili C, Di Folco U. Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Dipartimento internazionale trapianti. Osservazioni di ipoglicemie e trattamento con GlucoSprint® in pazienti diabetici tipo 1 con microinfusione, Dossier interno GlucoSprint®. Studio osservazionale non pubblicato, 2012.

5. Costantino F. Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Servizio di diabetologia pediatrico. Studio clinico sperimentale: ipoglicemia e trattamento con GlucoSprint®. Dossier interno GlucoSprint®. Studio osservazionale non pubblicato, 2012.

6. Norme ISO 6.3, 15197: 2013 emanate dal Ministero della Salute.

7. Azienda Sanitaria Locale Roma Ospedale S. Giuseppe, Marino. Comparazione del trattamento dell'ipoglicemia lieve con succo di frutta, coca-cola e GlucoSprint®. Dossier interno GlucoSprint®. Studio osservazionale non pubblicato, 2012.

8. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. Human Nutrition Unit, School of Molecular and Microbial Biosciences, University of Sydney, NSW, Australia. *Am J Clin Nutr* 77:994, 2003.

9. Palabiyik B, Jafari Ghods F, Onay Ucar E. A potential protective role for thiamine in glucose-driven oxidative stress. *Genet Mol Res* 13:5582-93, 2014.

10. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 1:287-98, 2005.

Efficacia dell'educazione alimentare di gruppo: esperienza presso un ambulatorio dietistico

Effectiveness of nutritional group-education in a dietitian outpatients clinic



A. Alessiato¹, C. Linzalata¹, D. Marzano¹, L. Cuccia¹, C.B. Giorda¹

diabetologia.dir@asl5.piemonte.it

RIASSUNTO

Introduzione L'ambulatorio dietistico dell'Ospedale Maggiore di Chieri (TO), Asl To5, ha attuato, dal 2010, un percorso volto a sperimentare l'appropriatezza e l'efficacia di un iter informativo-educazionale di gruppo nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità che ha coinvolto i pazienti non diabetici afferiti al centro da aprile 2010 a giugno 2013.

Obiettivo dello studio Scopo dello studio è valutare l'impatto del percorso rispetto al calo ponderale, alla riduzione della circonferenza addominale (CA) ed al miglioramento degli esami ematochimici nei pazienti che presentano valori patologici alla prima visita.

Disegno e metodi Dei 518 pazienti visitati in ambulatorio, 213 sono stati seguiti per comorbidità con un percorso individuale classico, mentre 305 sono stati inviati, previo screening dietistico, a partecipare a un ciclo di 4 incontri di gruppo a frequenza quindicinale, seguito da follow-up individuali a 3, a 6, a 12 ed a 24 mesi. Duecentottantacinque pazienti hanno aderito al programma e 76 soggetti hanno terminato il percorso (completers) (drop out del 73%).

Risultati Nei completers, a distanza di 24 mesi, si è ottenuto un calo ponderale medio di 7,8 Kg (7,2%) negli uomini e di 5,5 kg (6,6%) nelle donne, con una riduzione media della CA di 7,1 cm e di 5,2 cm, nei due gruppi rispettivamente. Inoltre, in 6 mesi sono quasi raddoppiati i pazienti privi di fattori di rischio cardiovascolari alterati (dal 17,7% al 32,3% rispettivamente al t_0 ed al t_6). Al follow-up, i trigliceridi rappresentano il valore maggiormente ridotto rispetto

al baseline (-67 mg/dl); mentre la glicemia (-5 mg/dl) ed il colesterolo HDL (+8mg/dl nelle femmine e +9 mg/dl nei maschi) sono i parametri che risultano meno modificati.

Conclusioni Questo modello di percorso educativo di gruppo ha dimostrato che, nonostante l'impegno del personale sanitario, è possibile raggiungere solo una parte della popolazione a rischio (circa 1/4); tuttavia, questo metodo si è dimostrato efficace sul calo ponderale, la riduzione della CA ed il miglioramento di alcuni parametri ematochimici oltre che nell'ottimizzazione delle risorse ambulatoriali.

Parole chiave Obesità, Educazione alimentare di gruppo, Calo ponderale, Circonferenza addominale, Fattori di rischio cardiovascolari.

SUMMARY

Background A group of dietitians of the Maggiore Hospital of Chieri (TO), Asl To5, has implemented, since 2010, an iter to explore the appropriateness and effectiveness of a group informative-educational process in the treatment of overweight and obesity. **AIM.** The aim of the study was to assess the impact of this pathway on weight loss and abdominal circumference (CA), as well as on major laboratory parameters vs. baseline values in a group of non-diabetic subjects, attending the center from April 2010 to June 2013.

Methods Of 518 patients visited in clinic, 213 were followed for co-morbidities with an individual traditional pathway, while 305, after a dietitian screening, were invited to participate in a cycle of 4 group meetings with a biweekly frequency, followed by individual follow-ups at 3, 6, 12 and 24 months. *Of these*, 285 subjects have joined the program and 76

¹ S.C. Malattie Metaboliche – Diabetologia, ASL TO5, Ospedale Maggiore di Chieri (TO).

subjects have completed the pathway (completers) (drop out of 73%).

Results After 24 months completers obtained an average weight loss of 7,8 Kg (7,2%) in men and 5,5 kg (6,6%) in women, with an average CA reduction of 7,1 cm and 5,2 cm in the two groups, respectively. In addition, in 6 months patients without altered cardiovascular risk factor almost redoubled (from 17,7% to 32,3% at t_0 and t_6 respectively). Triglycerides are the most correct value (-67 mg/dl); instead glycemia (-5mg/dl) and HDL cholesterol (+8 mg/dl in females and +9mg/dl in males) are the least changed.

Conclusions Our data indicate that the pathway of group nutritional educational is able to reach only a small group of at risk population (about 1/4), in spite of all the efforts of health care providers; however, in this subgroup of patients, this model proved to be effective for weight loss, CA reduction and improvement of blood tests, as well as for optimizing patient resources.

Key words Obesity, Nutritional group-education, Weight loss, Abdominal circumference, Cardiovascular risk factor.

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'obesità rappresenta una "nuova epidemia mondiale"⁽¹⁾. Obesità e sovrappeso, infatti, prima considerati problemi solo dei paesi ricchi, sono ora in crescita anche nei paesi a basso e medio reddito, specialmente negli insediamenti urbani, e sono ormai riconosciuti come veri e propri problemi di salute pubblica⁽²⁾. La condizione di eccesso ponderale è infatti il quinto fattore di rischio di mortalità a livello mondiale, causando ogni anno la morte di circa 2,8 milioni di adulti. Dalle interviste dell'indagine Multiscopo dell'Istat "Aspetti della vita quotidiana. Anno 2009"⁽³⁾, emerge che, riguardo alla diffusione di sovrappeso ed obesità, in Italia nel periodo 2001-2009, è aumentata sia la percentuale di coloro che sono in sovrappeso (dal 33,9% nel 2001 al 36,1% nel 2009), sia quella degli obesi (dall'8,5% nel 2001 al 10,3% nel 2009). Nel 2013, la quota di persone di 18 anni e più obese o in sovrappeso è del 44,1%, con una marcata differenza tra uomini (54,1%) e donne (34,6%)⁽⁴⁾. Nel 2014 la quota di persone in eccesso di peso rimane sostanzialmente stabile (44,6%)⁽⁵⁾. In Piemonte 3 adulti (18-69enni) su 10 sono in eccesso ponderale: il 28% è in sovrappeso e l'8% è obeso⁽⁶⁾. Il grande carico assistenziale dell'obesità risiede in

una serie di condizioni e patologie croniche a essa correlate in modo causale come la cardiopatia ischemica, l'ictus, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito tipo 2, le osteoartriti e alcuni tipi di cancro⁽⁷⁾.

È stato dimostrato che la riduzione del peso corporeo, anche di lieve entità (10% del peso corporeo) determina una riduzione significativa del rischio di queste complicanze e quindi della morbilità e della mortalità nei pazienti che ne sono affetti⁽⁸⁾.

Quindi, in considerazione del relevantissimo impatto sanitario e sociale dell'obesità, si configura l'esigenza di realizzare un intervento di tipo terapeutico-preventivo volto a modificare in modo stabile lo stile di vita per ridurre la tendenza all'incremento ponderale e ad indurre una riduzione media del peso nella popolazione.

Lo studio si inserisce pertanto adeguatamente in questo contesto e prende origine dal Progetto Obesità Piemonte⁽⁹⁾ (POP), progetto attivo dal 2005 al 2011 che mira a sperimentare l'appropriatezza e l'efficacia di un intervento per piccoli gruppi di pazienti finalizzato ad indurre nei partecipanti una modificazione stabile delle abitudini alimentari e dello stile di vita. I destinatari sono stati gli adulti non diabetici, appartenenti all'ASL TORINO5, di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, affetti da sovrappeso ed obesità.

SCOPO DEL LAVORO

Scopo dello studio è valutare l'impatto del percorso sia rispetto al calo ponderale e alla riduzione della circonferenza addominale (CA) sia rispetto al miglioramento degli esami ematochimici nei pazienti che presentano valori patologici alla prima visita. Tale percorso è stato anche intrapreso per valutare se il percorso di gruppo sia in grado di determinare una riduzione del tempo delle liste d'attesa (che precedentemente, con percorso tradizionale individuale, era in media di 6 mesi).

MATERIALE E METODI

Durante la prima visita dietistica ambulatoriale sono state rilevate le seguenti informazioni e dati: l'anamnesi familiare e patologica, del peso e quella alimentare, la rilevazione del peso corporeo, della statura e della pressione arteriosa e la valutazione degli esami ematochimici. In seguito ad uno screening dietistico, basato su un protocollo creato in collaborazione con l'équipe medica, i pazienti sono stati inviati a un percorso di educazione alimentare di gruppo oppure sono stati seguiti individualmente con un percorso ambulatoriale classico.

Il programma di educazione alimentare, gestito da dietiste, consiste in un ciclo di 4 incontri della durata di 90'-120' ciascuno con piccoli gruppi di pazienti (circa 15); le riunioni, che si svolgono con l'ausilio di materiale multimediale specifico, stimolando la partecipazione attiva dell'uditorio in modo da favorire il più possibile l'interattività, prevedono il trattamento dei seguenti temi: obesità e sovrappeso (cause, rischi e complicanze), controllo del peso, bilancio energetico, gruppi alimentari e funzione dei nutrienti, concetto di "porzione", diete commerciali, ruolo dell'attività fisica, consigli sulla lettura delle etichette alimentari e consigli comportamentali. Gli incontri hanno luogo in fasce orarie compatibili con la frequenza da parte di gruppi diversi di popolazione (orario pomeridiano e pre-serale).

Dopo questo ciclo iniziale (1 riunione ogni due settimane), sono previsti quattro incontri di monitoraggio individuali rispettivamente a distanza di 3 (t_3), 6 (t_6), 12 (t_{12}) e 24 (t_{24}) mesi dall'inizio del percorso, miranti al rinforzo dei messaggi, tramite la discussione dei dubbi riguardanti i contenuti trattati nel corso e delle problematiche incontrate dai partecipanti nell'applicazione pratica delle informazioni ricevute. I follow-up prevedono la misurazione del peso corporeo e della circonferenza addominale, da parte delle dietiste, e la rivalutazione degli esami ematochimici, da parte del personale medico, per coloro che presentavano valori alterati alla prima visita (t_0).

Per valutare l'efficacia del progetto sono stati considerati i seguenti parametri⁽¹⁰⁾:

- l'andamento ponderale;
- l'andamento della circonferenza addominale (CA);
- la variazione degli esami ematochimici nei pazienti che presentano valori patologici alla prima visita (glicemia ≥ 100 mg/dl e ≤ 125 mg/dl, colesterolo totale ≥ 200 mg/dl, colesterolo HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine, trigliceridi ≥ 150 mg/dl).

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono presentate come media \pm deviazione standard e le variabili qualitative come percentuale. I confronti tra gruppi sono stati eseguiti con il test t di Student per campioni indipendenti. I confronti nell'ambito dello stesso gruppo sono stati eseguiti con il test t di Student per campioni appaiati. Le proporzioni di valori patologici sono state confrontate con il test di McNemar. L'analisi statistica è stata condotta con il software Stata 14.

RISULTATI

Descrizione campione al baseline (t_0)

Dei 518 pazienti afferiti all'ambulatorio dietistico da aprile 2010 a giugno 2013, 213 sono stati seguiti per comorbilità con un percorso individuale classico, mentre 305 sono stati inviati, previo screening dietistico, a partecipare al ciclo di incontri educazionali. Di questi, 20 (pari al 6,6%) non hanno aderito al percorso, mentre 285 pazienti hanno partecipato al percorso di educazione alimentare. A 3, 6, 12 e 24 mesi si registra rispettivamente un drop out del 23,2% (66 pz), 38,2% (109 pz), 55,4% (158 pz) e 73% (208 pz). I 76 pazienti, che hanno portato a termine il percorso (un paziente è stato escluso in quanto diabetico), hanno partecipato alle riunioni con una frequenza media di 3,6 su 4 incontri.

La figura 1 mostra la frequenza di partecipazione dei 76 pazienti che hanno completato il percorso educativo (completers) ai diversi incontri: si evidenzia come il 76,3% (n. 58) dei pazienti era presente all'intero ciclo di incontri; l'11,8% (n. 9), il 5,3% (n. 4) e il 6,6% (n. 5) hanno partecipato rispettivamente a 3, 2 ed 1 incontro.

Il progetto è attualmente attivo (da aprile 2010 a oggi 574 pazienti hanno partecipato al percorso di educazione alimentare) e i dati, di seguito presentati, sono relativi ai pazienti completers che hanno completato il percorso fino al follow-up di due anni (t_{24}).

Le caratteristiche della popolazione in studio al baseline, suddivise per sesso, sono riportate nella tabella 1.

Per quanto riguarda gli esami ematochimici (sono stati esclusi i 14 pazienti in terapia ipolipemizzante), il 37,1% (n. 23) dei 62 partecipanti completers presentava almeno un valore alterato all'arruolamento. In particolare, il dato più frequentemente alterato era rappresentato dal colesterolo totale: infatti il 54,8% (n. 34) dei pazienti presentava un valore di colesterolo ≥ 200 mg/dl.

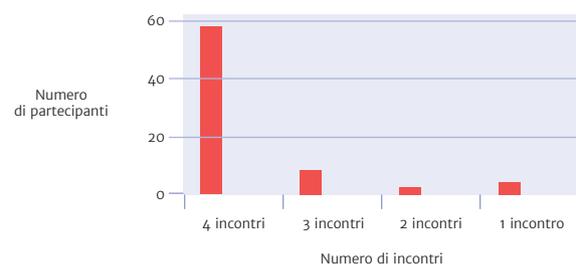


Figura 1 Frequenza di partecipazione dei 76 pazienti completers agli incontri.

Tabella 1 Descrizione campione al baseline (t₀).

	TUTTI N=76	FEMMINE N=56	MASCHI N=20	P*
ETÀ (ANNI)	55±14	54±15	58±8	0.313
ALTEZZA (M)	1.61±0.09	1.58±0.07	1.68±0.07	<0.001
PESO (KG)	86±15	80±12	101±14	<0.001
BMI (KG/M ²)	33.0±4.9	32.1±4.6	35.6±4.9	0.005
CIRCONFERENZA ADDOMINALE (CM)	104±11	101±10	113±9	<0.001
GLICEMIA (MG/DL)	97±12	94±11	105±11	<0.001
IFG (N. PZ, %)	32 (42%)	17 (30%)	15 (75%)	0.001
IGT (N. PZ, %)	9 (12%)	4 (7%)	5 (25%)	0.034
COLESTEROLO TOTALE (MG/DL)	210±41	215±42	197±33	0.079
COLESTEROLO HDL (MG/DL)	53±15	58±14	41±10	<0.001
TRIGLICERIDI (MG/DL)	147±103	134±93	182±121	0.025

* Per confronto femmine versus maschi.

Risultati follow-up a 3 (t₃), 6 (t₆), 12 (t₁₂) e 24 (t₂₄) mesi

Nella tabella 2 vengono riportati rispettivamente i dati relativi alla variazione del peso (espresso in kg ed in %) e della circonferenza addominale al t₃, t₆, t₁₂ e t₂₄ dei 76 partecipanti completers.

Per quanto concerne gli esami ematochimici, dopo 6 mesi il 32.3% (n.20) dei partecipanti non presentava più alcun valore alterato ed il 40.3% (n.25) presentava un solo dato patologico, come riportato nella tabella 3.

1 paziente, che a t₀ aveva la glicemia nella norma, a t₆ presentava tale valore alterato; questa situazione si è verificata anche per altri 5 pazienti per quanto riguarda il valore del colesterolo totale, per 2 soggetti per quanto concerne i trigliceridi ed infine per 3 persone per il valore del colesterolo HDL.

La tabella 3 illustra nel dettaglio le percentuali di pazienti completers che presentavano rispettivamente glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi alterati alla visita basale ed a 6 mesi.

La correzione dello stile di vita ha migliorato i valori assoluti dei trigliceridi (217±88 vs 150±50 mg/dl): tale parametro è risultato infatti il valore maggior-

mente corretto. Viceversa, la glicemia è risultata il dato meno modificato (108±7 vs 103±10 mg/dl), insieme al colesterolo HDL (42±5 vs 50±14 mg/dl nelle femmine e 30±4 vs 39±5 mg/dl nei maschi). I 32 pazienti (esclusi i soggetti in terapia ipolipemizzante e quelli con trigliceridi ≥ 400 mg/dl) che presentavano il colesterolo totale elevato al baseline, a distanza di 6 mesi hanno ottenuto una riduzione del colesterolo LDL (calcolato con la formula di Friedwald) di 11 mg/dl (150 vs 139 mg/dl).

A 24 mesi (t₂₄), i trigliceridi sono stati il parametro che ha subito ancora maggiori modificazioni, sia in termini di valore (217±88 vs 132±51 mg/dl) che di pazienti che lo hanno migliorato (a t₀ 21 pazienti presentavano tale parametro alterato, a t₂₄ solo più 5 pazienti). È migliorato anche il valore del colesterolo totale (234±22 vs 210±24 mg/dl), mentre glicemia e colesterolo HDL e LDL sono rimasti pressoché stabili rispetto al valore registrato a t₆.

Infine, sempre la tabella 3 riporta le differenze medie dei parametri nei pazienti in cui è rimasto alterato il singolo parametro (a t₀ ed a t₆).

Nei 22 pazienti (è stato escluso un paziente con trigliceridi ≥ 400 mg/dl) che presentavano il colesterolo totale ≥ 200 mg/dl sia a t₀ che a t₆, il valore del co-

Tabella 2 Variazione del peso e della circonferenza addominale al t_3 , t_6 , t_{12} e t_{24} dei 77 pazienti completers che hanno completato il percorso.

	Δ PESO (KG)	Δ PESO (%)	Δ CA (CM)
TUTTI (N = 76)	-4.4 \pm 4.4	-4.9 \pm 4.8	-3.7 \pm 3.7
FEMMINE (N = 56)	-3.4 \pm 3.3	-4.2 \pm 4.3	-3.0 \pm 3.1
MASCHI (N = 20)	-7.1 \pm 5.9	-6.9 \pm 5.6	-5.8 \pm 4.6
P FEMMINE VS MASCHI	p<0.001	p=0.030	p=0.004
T6	Δ peso (kg)	Δ peso (%)	Δ CA (cm)
TUTTI (N = 76)	-5.6 \pm 5.1	-6.5 \pm 5.7	-5.3 \pm 4.7
FEMMINE (N = 56)	-4.8 \pm 4.4	-6.1 \pm 5.6	-4.6 \pm 4.5
MASCHI (N = 20)	-8.1 \pm 6.4	-7.7 \pm 5.9	-7.1 \pm 5.0
P FEMMINE VS MASCHI	p=0.015	p=0.268	p=0.039
t12	Δ peso (kg)	Δ peso (%)	Δ CA (cm)
TUTTI (N = 76)	-6.1 \pm 5.6	-6.9 \pm 6.1	-5.5 \pm 6.0
FEMMINE (N = 56)	-5.4 \pm 4.9	-6.7 \pm 5.9	-4.9 \pm 5.7
MASCHI (N = 20)	-8.0 \pm 7.1	-7.6 \pm 6.5	-7.4 \pm 6.7
P FEMMINE VS MASCHI	p=0.082	p=0.576	p=0.103
t24	Δ peso (kg)	Δ peso (%)	Δ CA (cm)
TUTTI (N = 76)	-6.1 \pm 7.0	-6.8 \pm 7.3	-5.7 \pm 6.8
FEMMINE (N = 56)	-5.5 \pm 6.3	-6.6 \pm 7.2	-5.2 \pm 6.3
MASCHI (N = 20)	-7.8 \pm 8.5	-7.2 \pm 7.6	-7.1 \pm 7.6
P FEMMINE VS MASCHI	p=0.202	p=0.756	p=0.283

Tutte le variazioni intra-gruppo sono statisticamente significative rispetto al basale (p<0.001).

lesterolo LDL è rimasto invariato (153 \pm 19 vs 154 \pm 31 mg/dl). Tale parametro si è normalizzato (< 100 mg/dl) solamente in 1 paziente.

A t_6 n.2 pazienti hanno iniziato la terapia ipocolesterolemizzante: un paziente con il farmaco ed uno con l'integratore.

A 24 mesi (t_{24}), i pazienti in cui è rimasto alterato il singolo parametro ematochimico hanno presentato le

seguenti variazioni (rispetto al valore t_0): una riduzione della glicemia di 3 mg/dl, del colesterolo totale di 24 mg/dl, del colesterolo LDL di 18 mg/dl, dei trigliceridi di 89 mg/dl e un incremento del colesterolo HDL di 3 mg/dl nelle femmine e di 2mg/dl nei maschi. I trigliceridi ed il colesterolo (totale e LDL) sono stati i due parametri che hanno subito maggiori variazioni; glicemia e colesterolo HDL sono rimasti pressoché stabili.

Tabella 3 Numero e percentuale di pazienti completers (n. 62) che presentavano valori ematochimici alterati al t_0 e al t_6 , percentuale di pazienti completers che presentavano parametri alterati al t_0 ed al t_6 , variazione media dei parametri nei pazienti che avevano sia a t_0 che a t_6 il singolo parametro alterato.

VALORI EMATOCHIMICI ALTERATI				
	T_0		T_6	
	N	%	N	%
0	11	17.7	20	32.3
1	23	37.1	25	40.3
2	14	22.6	10	16.1
3	10	16.1	6	9.7
4	4	6.5	1	1.6
PARAMETRI ALTERATI A T_0 E T_6				
		T_0	T_6	P
GLICEMIA ≥ 100 MG/DL		40.3%	25.8%	0.007
COLESTEROLE TOTALE ≥ 200 MG/DL		54.8%	45.2%	0.134
COLESTEROLE HDL < 40 MG/DL M, < 50 MG/DL F		27.4%	19.4%	0.131
TRIGLICERIDI ≥ 150 MG/DL		33.9%	17.7%	0.008
VARIAZIONE PARAMETRI T_0-T_6				
	N	VARIAZIONE T_6-T_0	P	
GLICEMIA (≥ 100 MG/DL)	15	-2 \pm 12	0.586	
COLESTEROLE TOTALE (> 200 MG/DL)	23	-3 \pm 29	0.664	
COLESTEROLE HDL (< 50 MG/DL) F	7	+1 \pm 1	0.062	
COLESTEROLE HDL (< 40 MG/DL) M	2	+4 \pm 4	0.156	
TRIGLICERIDI (≥ 150 MG/DL)	9	-47 \pm 88	0.144	

DISCUSSIONE

Il protocollo di educazione alimentare proposto dalla nostra struttura ha dimostrato che, nonostante l'impegno, si riesce a raggiungere solo una parte della popolazione a rischio. Infatti, il maggior problema riscontrato è l'elevato drop out: 285 pazienti partecipano agli incontri di educazione alimentare, ma solo

76 soggetti (circa 1/4) portano a termine il percorso di follow up.

In ogni caso, questo modello di percorso di gruppo, concepito per migliorare appropriatezza ed efficienza dell'intervento dietetico, ha dimostrato di essere efficace: i risultati del follow up a 2 anni rilevano come l'approccio informativo-educazionale sia utile nel determinare una variazione favorevole del peso

corporeo (pari mediamente a 5,5 kg nelle donne ed a 7,8 kg negli uomini) e della circonferenza addominale (pari mediamente a 5,2 cm nelle donne ed a 7,1 cm negli uomini).

I risultati sono, in linea generale, migliori negli uomini sia per quanto riguarda la riduzione del peso che della circonferenza addominale, in quanto probabilmente coloro che accettano di partecipare al percorso terapeutico sono maggiormente motivati. In ogni caso, nel lungo periodo, le differenze per sesso tendono a scomparire e diventano meno significative.

Il dato particolarmente positivo risulta essere il mantenimento del peso nell'ultimo anno, sia per i maschi che per le femmine; tale successo può essere spiegato come cambiamento e poi come acquisizione di un nuovo stile di vita e quindi come variazione duratura del comportamento alimentare.

Possiamo considerare tale percorso efficace, se lo confrontiamo con quello relativo al progetto POP (studio 2) di A. Palmo et al.⁽¹¹⁾ dove gruppi di pazienti obesi (con BMI medio di 32,0 kg/m²) sono stati seguiti in un programma di educazione alimentare e di follow up di gruppo per un anno, in seguito al quale si è registrato un calo ponderale medio di 3,3 kg (pari al 3,8%).

Sempre il progetto POP (studio 1)⁽¹¹⁾ registra, a distanza di 4 anni dall'inizio del progetto, un mantenimento del calo ponderale in soggetti con obesità di 1° grado (dal momento che il progetto contemplava un monitoraggio di solo 6 mesi, i risultati a lungo termine sono stati valutati con apposita inchiesta telefonica e poi successivamente validati).

Invece Donini et al.⁽¹²⁾ dimostrano che un programma nutrizionale e di riabilitazione psico-fisico in soggetti adulti con obesità di 1° grado determina un calo ponderale di 8,1 kg in 4 anni di follow up versus un calo ponderale di 3,0 kg nei soggetti che rifiutano di partecipare al programma e che vengono quindi trattati attraverso una terapia dietetica convenzionale. Tale dato si avvicina al risultato registrato dal nostro gruppo di pazienti completers, nonostante il follow up sia di soli 2 anni.

Dal punto di vista clinico è inoltre rilevante notare la tendenza alla normalizzazione dei parametri ematochimici alterati. Infatti, in 6 mesi sono quasi raddoppiati i pazienti privi di fattori di rischio cardiovascolari alterati (dal 17,7% al 32,3% rispettivamente al t₀ ed al t₆).

Lo studio di Donini⁽¹²⁾ dimostra che i soggetti seguiti con un programma nutrizionale e di riabilitazione psico-fisico riportano meno complicanze, come ipertensione (5,8% vs 19%), dislipidemia (12,7% vs

19,4%) e problemi scheletrici (17,5% vs 26,9%) rispetto a coloro seguiti con la terapia dietetica convenzionale.

Ostrowska et al.⁽¹³⁾ documentano che la modificazione delle abitudini alimentari in pazienti obesi determina, oltre al calo ponderale (2,8 ± 7,1 kg nelle donne e 1,4 ± 3,2 kg negli uomini dopo un anno: valori minori rispetto ai nostri) e alla riduzione della circonferenza addominale (3,6 ± 6,5 cm nelle donne e 3,6 ± 4,8 cm negli uomini), una variazione di alcuni parametri metabolici: il colesterolo HDL aumenta in maniera significativa nelle donne, mentre il colesterolo LDL ed i trigliceridi si riducono significativamente in entrambi i gruppi; si registra anche una riduzione significativa della pressione arteriosa.

Alla luce di tali risultati positivi da noi osservati con il modello proposto, sulla base di una solida letteratura esistente confluita in Linee Guida attuali^(14,15,16,17), si può affermare che un effetto sul peso e sul metabolismo quale quello ottenuto sui completers è sufficiente a ridurre le complicanze e le patologie correlate all'eccesso ponderale, quali il diabete mellito tipo 2, patologie cardiovascolari, patologie tumorali, dislipidemie ed ipertensione. Emerge da questa analisi l'efficacia di un intervento di prevenzione sull'incremento ponderale che può già tradursi in una sensibile riduzione della morbilità associata al sovrappeso.

Rimane l'assoluta necessità di trovare forme di stimolo motivazionale affinché una percentuale maggiore di pazienti porti a termine tutto il percorso.

Inoltre, come fattore positivo, va considerato che l'approccio di gruppo ha determinato un miglioramento nell'utilizzo delle risorse ambulatoriali, intesa come riduzione delle liste d'attesa, in media da 6 a 3 mesi (dati non mostrati).

Questo studio presenta tuttavia dei limiti che devono essere tenuti in considerazione nel valutare l'efficacia dell'approccio educativo di gruppo nel trattamento dell'obesità quali la numerosità non adeguata del campione, l'assenza di un gruppo di controllo, l'elevato numero dei pazienti non completers e la valutazione dei parametri di laboratorio non centralizzata e limitata al follow-up a 6 mesi.

In conclusione, i risultati dell'attività svolta risultano più che incoraggianti e sembrano dimostrare una sostanziale efficacia della metodologia utilizzata nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità.

È necessario, tuttavia, l'analisi su una casistica maggiore e per un più lungo follow-up per confermare questi risultati.

PUNTI CHIAVE

- Il percorso di educazione alimentare proposto dalla nostra struttura ha dimostrato che si riesce a raggiungere solo una parte della popolazione a rischio.
- Il percorso ha dimostrato di essere efficace nel determinare una variazione del peso corporeo e della circonferenza addominale.
- Dal punto di vista clinico, abbiamo ottenuto una tendenza alla normalizzazione dei parametri ematochimici alterati.
- Dal punto di vista ambulatoriale, abbiamo ottenuto una riduzione delle liste d'attesa.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. La promozione della salute nelle scuole. Prevenzione dell'obesità e promozione dello stile di vita fisicamente attivo, Istituto Superiore di Sanità, 2009, <http://www.iss.it/binary/publ/cont/096web.pdf>, accesso del 23 giugno 2016
2. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM, Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of growing public health problem, *Am J Med Sci* 331:166-74, 2006.
3. Istat (Istituto Nazionale di Statistica), La vita quotidiana nel 2009, *Indagine Multiscopo annuale sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana"*, Capitolo 14 Sovrappeso e obesità, pp. 81-84, 2009.
4. Istat (Istituto Nazionale di Statistica), *Rapporto BES (Benessere Equo e Sostenibile in Italia)*, Capitolo 1 Salute, pp. 27-28, 2014.
5. Istat (Istituto Nazionale di Statistica), *Rapporto BES (Benessere Equo e Sostenibile in Italia)*, Capitolo 1 Salute, p. 70, 2015.
6. Sistema di sorveglianza Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), Regione Piemonte 2010-2013, <http://www.epicentro.iss.it/passi/pdf2014/Obesity%20day%202010-2013%20Piemonte.pdf>, accesso del 23 giugno 2016.
7. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease, *Acta Med Scand Suppl* 723:121-134, 1998.
8. LiGIO (Linee Guida Italiane Obesità. Identificare, valutare, trattare), 1999, <http://www.sio-triveneto.it/files%20pdf/LiGIO1999.pdf>, accesso del 23 giugno 2016.
9. Progetto Obesità Piemonte (POP), Rete delle Strutture di Dietetica e Nutrizione Clinica Piemontesi, <http://www2.aress.piemonte.it/cms/2009/category/53-la-nutrizione-clinica-nella-regione-piemonte-la-rete-delle-sc-di-dietetica-e-nutrizione-clinica.html?download=359>, accesso del 23 giugno 2016.
10. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, Prevenzione primaria del diabete tipo 2, AMD - SID, http://www.infodiabetes.it/files/PDF/2010_linee_guida.pdf, accesso del 27 giugno 2016.
11. Palmo A, Nigro E, Bellino A, Chiarotto A, Giunta E, Ponzo V, Alessiato A, Merlo F, Amerio ML, Rovera L, Il progetto obesità Piemonte: risultati e prospettive dopo 5 anni di sperimentazione, *Torino Medica*, gennaio 2011, http://www.torinomeditica.com/link_articolo_cronaca.asp?id=2431, accesso del 27 giugno 2016
12. Donini LM, Cuzzolaro M, Gnessi L, Lubrano C, Migliaccio S, Aversa A, Pinto A, Lenzi A. Obesity treatment: results after 4 years of a Nutritional and Psycho-Physical Program in an outpatient setting. *Eat Weight Disord* 19:249-60, 2014.
13. Ostrowska L, Stefanska E, Jastrzebska M, Adamska E, Wujek A, Waszczeniuk M. Effects of dietary habits modifications on selected metabolic parameters during weight loss in obese persons. *Rocz Panstw Zakl Hig* 63: 83-90, 2012.
14. Grundy SM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239, 2004.
15. Diabetes Prevention Program, <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/#study>, accesso del 28 giugno 2016.
16. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 3;344:1343-50, 2001.
17. AMD-SID, Standard italiani per la cura del diabete mellito, Cap. IV Prevenzione primaria del diabete tipo 2, pp. 37-38, 2016.

Report finale della web survey intitolata «Indagine AMD sulle pratiche dei servizi di diabetologia inerenti il monitoraggio domiciliare della glicemia e la valutazione dell'adesione del paziente al trattamento»

Final report of the web survey entitled «AMD survey on practices of diabetes clinics: assessment of data of self-monitoring blood glucose and patient treatment adherence»



M.C. Rossi¹, A. Nicolucci¹, C. Giorda², P. Di Bartolo³, A. Ozzello⁴,
A. Ceriello⁵ per Gruppo Annali AMD e Gruppo Governo Clinico

rossi@coresearch.it

RIASSUNTO

Il monitoraggio domiciliare della glicemia (self-monitoring blood glucose, SMBG) rappresenta uno strumento chiave nella cura del diabete, utilizzato sia per scopi educativi che clinici. L'uso dell'SMBG non è omogeneo in tutti i pazienti, in quanto condizionato dalle terapie assunte, dalle attitudini prescrittive dei medici e dalle politiche regionali di prescrizione delle strisce reattive. Inoltre, la modalità di revisione dei dati dell'SMBG può non essere omogenea tra i diversi centri. Oggi la quasi totalità dei glucometri consente lo scarico dei dati sulla cartella clinica informatizzata, ma non è noto se tale scaricamento venga effettuato sistematicamente nel corso delle visite ambulatoriali oppure se medici/infermieri preferiscano revisionare i dati glicemici su altri supporti, cartacei o informatici. Attraverso questa web survey, AMD ha ottenuto una più accurata conoscenza delle possibili barriere che limitano l'ottimizzazione di questi aspetti. Queste informazioni diventano cruciali per la pianificazione di iniziative di monitoraggio e di formazione finalizzate a rendere più efficiente ed omogeneo sul territorio nazionale l'utilizzo dei dati dell'SMBG e la

gestione delle problematiche legate all'adesione dei pazienti al trattamento.

Parole chiave Automonitoraggio glicemico, Diabete di tipo 1, Diabete di tipo 2, Cartella clinica informatizzata.

SUMMARY

Self-monitoring blood glucose (SMBG) is a key tool in diabetes care, used both for education and treatment. The use of SMBG is not uniform in all patients, since it is conditioned by pharmacological therapies, attitudes of doctors in prescribing SMBG, and different regional policies on reimbursement of strips. In addition, the systems adopted by different centers for SMBG data revision is inhomogeneous. Although most of all the blood glucose meters allows data download on electronic medical records, the download may be not performed systematically at each visit; in addition, physicians and / or nurses could prefer SMBG data revision based on the use of other paper or computerized tools. Through this web survey, AMD has obtained a more accurate knowledge of the possible barriers to the optimization of these practices. This information becomes crucial for the planning of monitoring and training initiatives aimed at making more efficient and homogeneous throughout the country the use of SMBG data and the management of problems related to the patient treatment adherence.

Key words Self-monitoring blood glucose, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Electronic medical records.

¹ CORESEARCH - Center for Outcomes Research and clinical Epidemiology, Pescara.

² Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5, Chieri (TO).

³ U.O. di Diabetologia, Presidio Ospedaliero, Ravenna.

⁴ UO di Diabetologia Pinerolo ASL 3 TO.

⁵ Institut d'Investigación Biomédiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona, Spagna.

INTRODUZIONE

Gli Annali AMD rappresentano uno strumento conoscitivo chiave per la rete dei servizi di diabetologia. Dalla nascita dell'iniziativa nel 2006 fino ad oggi sono stati compiuti molti passi avanti nell'identificazione dei principali aspetti dell'assistenza sui quali agire per garantire cure più appropriate. Gli effetti del monitoraggio sistematico della qualità della cura ha prodotto in pochi anni miglioramenti evidenti sia in termini di processi che di outcome clinici.

Per potenziare ulteriormente l'efficacia dell'iniziativa *Annali*, AMD intende coinvolgere nei prossimi anni i centri partecipanti in un uso sempre più intensivo dei dati della normale pratica clinica. Uno dei primi passi in questo senso, data la indiscutibile rilevanza clinica, dovrà riguardare l'analisi dei valori glicemici. Per ottimizzare l'efficacia dei trattamenti e in un'ottica di terapia personalizzata, sarà fondamentale poter esplorare in maniera più approfondita i valori di glicemia a digiuno e post-prandiale che caratterizzano la popolazione con diabete seguita dai centri e identificare nuovi potenziali indicatori di appropriatezza terapeutica.

D'altra parte, il monitoraggio domiciliare della glicemia (self-monitoring blood glucose, SMBG) rappresenta uno strumento chiave nella cura del diabete, utilizzato sia per scopi educativi che clinici. L'uso dell'SMBG non è omogeneo in tutti i pazienti, in quanto condizionato dalle terapie assunte, dalle attitudini prescrittive dei medici e dalle politiche regionali di prescrizione delle strisce reattive.

Inoltre, la modalità di revisione dei dati dell'SMBG può non essere omogenea tra i diversi centri. Oggi la quasi totalità dei glucometri consente lo scarico dei dati sulla cartella informatizzata, ma non è noto se tale scaricamento venga effettuato sistematicamente nel corso delle visite ambulatoriali oppure se medici/infermieri preferiscano revisionare i dati glicemici solo sul diario cartaceo o utilizzando altri supporti informatici.

OBIETTIVI E METODI

Date queste premesse, AMD in collaborazione con CORESEARCH e METEDA e grazie al supporto non condizionante di Sanofi ha promosso una iniziativa tesa a migliorare le attuali conoscenze sulle pratiche inerenti l'uso dei dati dell'SMBG e le attitudini dei clinici ad utilizzare la cartella elettronica per la registrazione dei dati dell'SMBG e della terapia.

L'iniziativa consta di due fasi:

- 1) La prima fase è la realizzazione di una web survey rivolta agli specialisti operanti nelle diabetologie;
- 2) La seconda fase è la realizzazione di una monografia degli Annali AMD incentrata sull'utilizzo dei dati dell'autocontrollo domiciliare della glicemia.

Questo report mostra i risultati della survey, che è stata disegnata per:

- Descrivere le pratiche inerenti la prescrizione e l'uso dei dati dell'SMBG nelle diverse tipologie di pazienti con diabete di tipo 1 e 2;
- Misurare quanto la cartella clinica elettronica venga considerata un supporto fondamentale per l'attività di scarico e revisione sistematica dei dati dell'autocontrollo glicemico;
- Selezionare i centri che, in virtù dell'attitudine ad utilizzare la cartella elettronica informatizzata per lo scarico e la revisione sistematica dei dati del SMBG, possedevano i requisiti per partecipare alla monografia degli Annali AMD sul tema dell'autocontrollo.

RISULTATI

La web survey si è conclusa nel 2015 ed in totale sono stati compilati 192 questionari. I partecipanti erano costituiti per il 49.4% da diabetologi, per il 30.9% da endocrinologi, per il 13.6% da internisti, e per il restante 6.2% da altre figure professionali.

Sezione 1 - Pazienti e SMBG

1. Indichi nella seguente tabella quanti pazienti delle diverse categorie terapeutiche segue presso il suo centro, a quanti in proporzione è stato prescritto l'SMBG e il numero medio di strisce reattive prescritte mensilmente in base al regime terapeutico:

TIPOLOGIA PAZIENTI	NUMERO PAZIENTI IN CARICO (MEDIANA, MIN, MAX)	% PAZIENTI AI QUALI È STATO PRESCRITTO L'SMBG (MEDIANA, MIN, MAX)	NUMERO MEDIO DI STRISCE PRESCRITTE/ MESE PER OGNI PAZIENTE (MEDIANA, MIN, MAX)
DM1 - INIEZIONI MULTIPLE DI INSULINA	120 (0-860)	100 (20-100)	125 (25-400)
DM1 - MICROINFUSORE	10 (0-300)	100 (0-100)	150 (100-600)
DM2 - SOLO DIETA	123 (0-2000)	1 (0-100)	2 (0-100)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-1 ANALOGHI SENZA SECRETAGOGHI	475 (10-6400)	50 (0-100)	13 (0-100)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-1 ANALOGHI INCLUSI SECRETAGOGHI	700 (0-6500)	80 (10-100)	25 (8-90)
DM2 - IPORALI + INSULINA	321 (30-5000)	100 (70-100)	50 (25-125)
DM2 - INSULINA	470 (50-4653)	100 (80-100)	95 (25-1000)

2. Indichi nei gruppi DM2 il tipo di SMBG effettuato (%SI in ogni cella):

TIPOLOGIA SMBG	DM2 - SOLO DIETA	DM2 - SOLO IPORALI/GLP-1 ANALOGHI SENZA SECRETAGOGHI	DM2 - SOLO IPORALI/GLP-1 ANALOGHI INCLUSI SECRETAGOGHI	DM2 - IPORALI + INSULINA	DM2 - INSULINA
MONITORAGGIO A SCACCHIERA	6.5	13.7	29.8	26.6	20.2
MONITORAGGIO A SCACCHIERA A BASSA INTENSITÀ	19.3	28.2	20.2	7.3	1.6
MONITORAGGIO PER LA VALUTAZIONE DELL'IPERGLICEMIA A DIGIUNO	6.5	8.9	5.6	17.7	3.2
PROFILO A 6 PUNTI/DIE OGNI 2 SETTIMANE	0.8	5.6	8.9	7.3	6.4
PROFILO A 7 PUNTI/DIE PER 3 GIORNI A TRIMESTRE	1.6	4.8	1.6	4.0	2.4
PROFILO A 4 PUNTI PER 3 GIORNI/ SETTIMANA DI CUI 1 FESTIVO	1.6	4.0	7.3	12.1	12.9
PRIMA DEI 3 PASTI	0	0	1.6	7.3	20.2
PRIMA DEI 3 PASTI E PRIMA DI DORMIRE	0	0	0	4.8	31.0

3. In che fasi della malattia viene effettuato il tipo di SMBG sopradicato (%SI in ogni cella)?

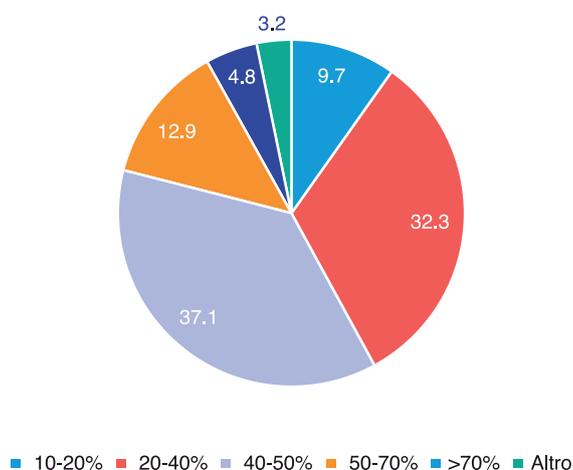
TIPOLOGIA SMBG	DM2 - SOLO DIETA	DM2 - SOLO IPORALI/GLP-1 ANALOGHI SENZA SECRETAGOGHI	DM2 - SOLO IPORALI/GLP-1 ANALOGHI INCLUSI SECRETAGOGHI	DM2 - IPORALI + INSULINA	DM2 - INSULINA
SEMPRE	4.0	14.5	28.2	44.3	46.8
ALL'INIZIO DELLA TERAPIA INSULINICA	2.4	2.4	2.4	9.7	8.9
PAZIENTE ALLA DIAGNOSI E PERIODICAMENTE SOPRATTUTTO QUANDO VIENE MODIFICATA LA TERAPIA, IN CONDIZIONI CLINICHE PARTICOLARI	15.3	21.8	15.3	11.3	12.1
AUTOMONITORAGGIO CONCENTRATO IN BREVI PERIODI DI TEMPO, ALL'INIZIO DELLA MALATTIA E PERIODICAMENTE	9.7	13.7	11.3	7.3	4.0
IN CONDIZIONI DI SQUILIBRIO GLICEMICO O IN PRESENZA DI MALATTIE INTERCORRENTI	20.2	18.6	17.7	14.5	14.5

Sezione 2 - Ruolo valutazione glicemia post-prandiale

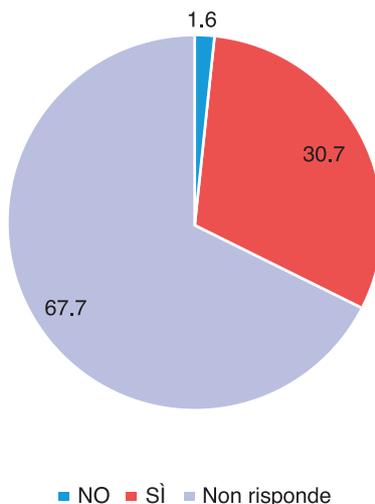
4. Nella sua opinione nella pratica clinica quando è importante la valutazione della glicemia post-prandiale nel paziente in trattamento con farmaci orali?

	%
SEMPRE	48.4
QUANDO LA HBA1C È FUORI TARGET MENTRE LA GLICEMIA A DIGIUNO (FPG) È SOTTO CONTROLLO	34.4
QUANDO LA HBA1C È FUORI TARGET, INDIPENDENTEMENTE DAI VALORI DI FPG GLICEMIA A DIGIUNO	14.1
ALTRO	3.1

5. Se possibile riportare di seguito secondo la sua opinione/esperienza la % dei pazienti con HbA1c >7%, glicemia a digiuno a target (o vicina al target) e glicemia post-prandiale >160-180 mg/dl nei pazienti in trattamento con 1 o 2 iporali/GLP-analoghi:



6. Revisiona abitualmente i dati dell'SMBG?



7. In una scala da 0 (minimo) a 10 (massimo), quanto è utile revisionare i dati del glucometro per discuterli con il paziente a scopo educativo?

MEDIA (DS)
9.0 (1.4)

8. In una scala da 0 a 10, quanto è utile revisionare i dati del glucometro per modificare le terapie farmacologiche in corso?

MEDIA (DS)
9.2 (1.2)

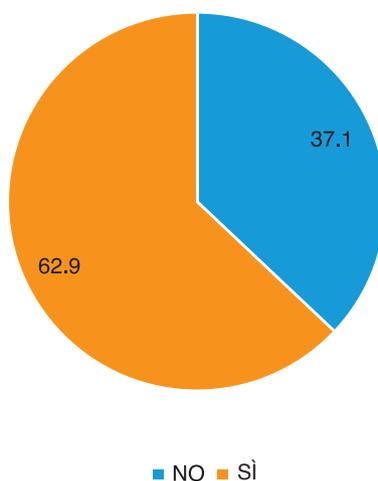
9. In una scala da 0 a 10, quanto è importante revisionare i dati dell'SMBG a scopo educativo e per modificare la terapia nelle diverse tipologie di pazienti con diabete?

TIPOLOGIA PAZIENTI	EDUCAZIONE (DA 0 A 10) (MEDIA E DS)	MODIFICA TERAPIA (DA 0 A 10) (MEDIA E DS)
DM1 - INIEZIONI MULTIPLE DI INSULINA	9.4 (1.1)	9.5 (1.0)
DM1 - MICROINFUSORE	9.5 (1.4)	9.5 (1.3)
DM2 - SOLO DIETA	5.0 (3.4)	3.8 (2.9)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-ANALOGHI SENZA SECRETAGOGHI	6.2 (2.7)	5.9 (2.5)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-ANALOGHI INCLUSI SECRETAGOGHI	7.5 (1.8)	7.5 (1.8)
DM2 - IPORALI + INSULINA	8.6 (1.2)	8.6 (1.2)
DM2 - INSULINA	9.3 (1.0)	9.4 (0.9)

10. Quale supporto preferisce per revisionare i dati dell'SMBG? Faccia una classifica da 1 (preferito) a 3.

	% DI RISPOSTE "1"	% DI RISPOSTE "2"	% DI RISPOSTE "3"
DIARIO CARTACEO	30.6	24.2	45.2
SOFTWARE SPECIFICO DEL GLUCOMETRO	16.1	41.9	41.9
CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA	53.2	33.9	12.9

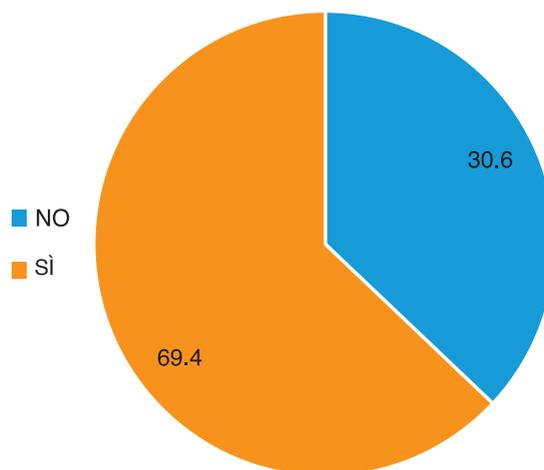
11. Scarica abitualmente i dati del glucometro?



12. Indicativamente, in quale percentuale di pazienti è solito scaricare i dati del glucometro?

MEDIA (DS)
43.1 (35.6)

13. Questa percentuale varia in accordo alle classi terapeutiche?



14. Riporti in tabella in quale percentuale di pazienti è solito scaricare i dati del glucometro in base alla categoria terapeutica:

TIPOLOGIA PAZIENTI	MEDIA (DS)
DM1 - INIEZIONI MULTIPLE DI INSULINA	66.2 (39.0)
DM1 - MICROINFUSORE	61.2 (44.3)
DM2 - SOLO DIETA	10.5 (26.8)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-ANALOGHI SENZA SECRETAGOGHI	25.8 (33.9)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-ANALOGHI INCLUSI SECRETAGOGHI	39.7 (40.0)
DM2 - IPORALI + INSULINA	47.7 (41.9)
DM2 - INSULINA	58.3 (39.3)

15. È solito scaricare i dati dei glucometri:

	%
SOLO SULLA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA	29.0
SOLO UTILIZZANDO I SOFTWARE FORNITI CON I DIVERSI MODELLI DI GLUCOMETRO	12.9
SIA SULLA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA CHE UTILIZZANDO I SOFTWARE FORNITI CON I DIVERSI MODELLI DI GLUCOMETRO	22.6
SULLA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA O UTILIZZANDO I SOFTWARE, DIPENDE DAL MODELLO DI GLUCOMETRO	22.6
NON SCARICO MAI I DATI DEI GLUCOMETRI	12.9

16. Quale cartella clinica informatizzata utilizza per la gestione dei pazienti in carico?

	%
NON USO UNA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA	1.6
EUROTOUCH	4.8
MYSTARCONNECT	93.6
ARGOS	0
ALTRO, SPECIFICARE	0

17. In una scala da 0 a 10, quanto è facile revisionare i dati del glucometro:

	MEDIA (DS)
SUL DIARIO CARTACEO	6.0 (2.7)
SUI SOFTWARE FORNITI CON I GLUCOMETRI	6.1 (2.8)
SULLA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA	7.3 (2.8)

18. In una scala da 0 a 10, quanto è utile revisionare i dati del glucometro:

	MEDIA (DS)
SUL DIARIO CARTACEO	6.6 (2.8)
SUI SOFTWARE FORNITI CON I GLUCOMETRI	6.9 (2.7)
SULLA CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA	8.2 (2.4)

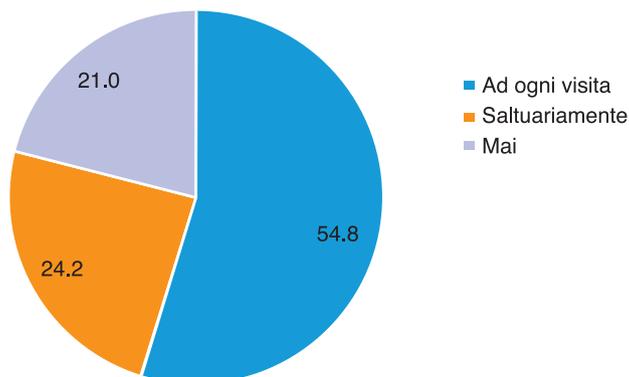
19. Quanti diversi modelli di glucometro utilizza nella sua pratica clinica? Indichi un numero:

MEDIA (DS)	RANGE
8.5 (3.9)	3-20

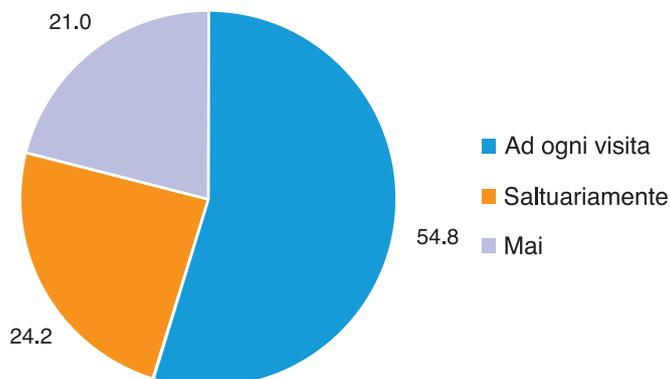
20. Di quanti di questi modelli è in grado di scaricare i dati sulla cartella clinica informatizzata per revisionarli? Indichi un numero:

MEDIA (DS)	RANGE
5.6 (4.1)	0-20

21. Con quale frequenza è solito revisionare i dati del glucometro?



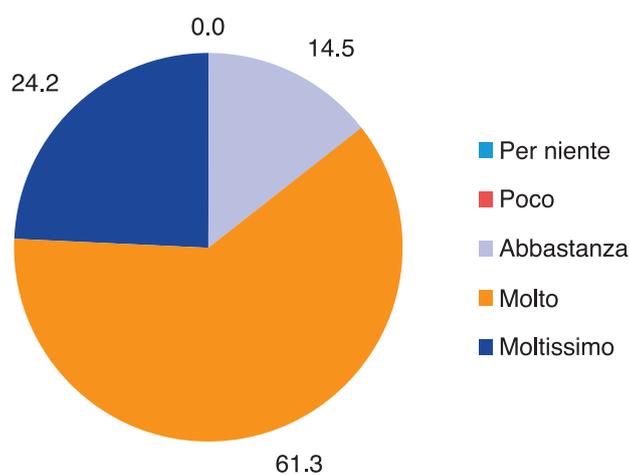
22. Con quale frequenza è solito scaricare i dati del glucometro sulla cartella informatizzata?



23. Quanto ritiene utile revisionare i dati dell'SMBG nei seguenti casi? Assegni un voto da 0 a 10 a ciascuno di questi casi.

	MEDIA (DS)
IN CASO DI TERAPIA CON IPORALI/GLP-ANALOGHI	5.7 (2.6)
IN CASO DI TERAPIA INSULINICA	9.0 (1.8)
IN CASO DI CAMBIO DI TERAPIA	8.8 (1.8)
IN CASO DI CATTIVO CONTROLLO METABOLICO	9.0 (1.8)
IN CASO DI IPOGLICEMIE FREQUENTI	9.3 (1.6)
QUANDO È NECESSARIO VERIFICARE L'ATTENDIBILITÀ DEL DIARIO GLICEMICO DEL PAZIENTE	7.8 (2.5)
PER SCOPI EDUCATIVI	7.9 (2.1)

24. Durante la visita diabetologica quanto ritiene importante revisionare i dati della glicemia post-prandiale?



25. Considerando le diverse tipologie di pazienti con diabete, per quanti sono stati scaricati i dati dell'SMBG nella cartella clinica informatizzata almeno una volta nel corso dell'anno 2013?

TIPOLOGIA PAZIENTI	MEDIA (DS)
DM1 - INIEZIONI MULTIPLE DI INSULINA	51.3 (42.4)
DM1 - MICROINFUSORE	44.6 (45.9)
DM2 - SOLO DIETA	12.3 (29.8)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-ANALOGHI SENZA SECRETAGOGHI	23.4 (32.9)
DM2 - SOLO IPORALI/GLP-ANALOGHI INCLUSI SECRETAGOGHI	30.6 (36.5)
DM2 - IPORALI + INSULINA	46.2 (63.4)
DM2 - INSULINA	52.1 (49.5)

26. Quali considera i principali problemi/difficoltà allo scarico sistematico dei dati sulla cartella informatizzata? Assegna un voto da 0 a 10 a ciascuna di queste voci:

	MEDIA (DS)
DIFFICOLTÀ TECNICHE PER SCARICARE I DATI	5.0 (3.3)
TROPPI DIVERSI GLUCOMETRI	4.9 (3.3)
MANCANZA DI CAPACITÀ AD ESEGUIRE LO SCARICO DEI DATI	2.9 (2.7)
MANCANZA DI CAPACITÀ A LEGGERE ED INTERPRETARE I DATI	1.9 (2.3)
MANCANZA DI UTILITÀ DELLA REVISIONE DEI DATI	1.8 (2.1)
MANCANZA DI TEMPO	5.1 (3.8)

Sezione 3 - Autocontrollo e terapia insulinica

27. Nel caso si utilizzi l'autocontrollo glicemico per la titolazione delle dosi di insulina, abitualmente si riporta in cartella lo schema di titolazione dell'insulina definito per il paziente?

	Sì %	NO %
BASALE	28.1	71.9
PRANDIALE	27.6	72.4

28. Nel caso di riscontro all'esame dei dati dell'autocontrollo di non adeguato compenso, abitualmente riporta dosi e frequenza della somministrazione dell'insulina in cartella?

	Sì %	NO %
BASALE	27.6	72.4
PRANDIALE	24.5	75.5

29. Nel caso di riscontro all'esame dei dati dell'autocontrollo di non adeguato compenso è solito verificare l'adesione del paziente alla terapia?

- Sì: 100%
- No: 0%

30. Nel caso di riscontro all'esame dei dati dell'autocontrollo di non adeguato compenso è solito verificare se tale condizione è secondaria a paura delle ipoglicemie:

- Sì: 100%
- No: 0%

CONCLUSIONI

Questa survey ha rappresentato il primo fondamentale step di questo articolato percorso. La survey ha permesso di chiarire che:

- A parità di classe di trattamento, esiste un'ampia variabilità nel numero medio di strisce mensili prescritte ed una discreta variabilità negli schemi di SMBG adottati;
- Sebbene l'utilità della revisione del diario dell'SMBG a "scopo educativo" e per "modificare la terapia" sia considerata molto elevata, l'utilizzo dei dati glicemici è in molte realtà ancora sub-ottimale;
- I comportamenti sono eterogenei anche per quanto riguarda il supporto utilizzato per la revisione dei dati dell'SMBG, sebbene lo scarico dei dati dei glucometri sulla cartella informatizzata sia il sistema preferito dalla maggioranza dei partecipanti;
- La mancanza di tempo, le difficoltà tecniche e l'elevato numero di glucometri, non tutti compatibili con la cartella clinica elettronica, sono i principali problemi emersi per un uso più efficiente dei dati dell'SMBG;
- Di riflesso, anche l'uso della cartella per registrare le informazioni sulla terapia insulinica non è omogeneo.

Attraverso una più accurata conoscenza delle possibili barriere che limitano l'ottimizzazione di questi aspetti, AMD otterrà informazioni utili per la pianificazione di iniziative di monitoraggio e di formazione finalizzate a rendere più efficiente ed omogeneo sul territorio nazionale l'utilizzo dei dati dell'SMBG e la gestione delle problematiche legate all'adesione dei pazienti alla terapia.

Elenco partecipanti (in ordine di data compilazione questionario):

Giovanni Ridola - Palermo; Emilio Rastelli - Riccione; Francesco D'Agati - Palermo; Adriano Gatti - Napoli; Giovanni Saitta - Messina; Donata Richini - Esine; Francesca Spanu - Cagliari; Rocco Bulzomì - Roma; Antimo Aiello - Campobasso; Gilberto Laffi - Bologna; Stefano Fazion - Mantova; Giovanni Paolo Carlesi - Novi Ligure; Francesco Mario Gentile - Rutigliano; Andrea Del Buono - Cellole; Stefano De Riu - Nocera Inferiore; Graziano Santantonio - Civitavecchia; Alberto Rocca - Milano; Mauro Stroppiana - Nizza Monferrato; Roberto Anichini - Pistoia e Pesca; Valeria Manicardi - Montecchio Emilia; Luca Zeno-

ni - Seriate; Sergio Leotta - Roma; Francesco Caraffa - Ciriè; Marco Comaschi - Rapallo; Dario Pelizzola - Ferrara; Arcangela Garofalo - Vittoria; Concetta Suraci - Roma; Illidio Meloncelli - San Benedetto del Tronto; Paolo Di Bartolo - Ravenna; Alessandro De Palma - Massa Marittima; Giovanni Amedeo Di Nucci - Agnone; Daniela Antenucci - Lanciano; Claudia Arnaldi - Viterbo; Sonia Lucchesi - Livorno; Anna Rosa Bogazzi - Venaria Reale; Sandro Gentile - Napoli; Giovanna Angotzi - Soverato; Franco Travaglio - Biella; Paolo Marengo - Garbagnate Milanese; Cinzia Massafra - Cologno Monzese; Emira Dal Moro - Reggio Calabria; Andrea Nogara - Chioggia; Mario Laudato - Madaloni; Mario Manunta - Palermo; Giorgio Versari - Chiavari; Adolfo Pacifico - Sassari; Alberto Blatto - Torino; Alessandra Clerico - Torino; Riccardo Fornengo - Chivasso; Carla Tortul - Monfalcone; Luca Leone - Savona; Giuseppe Marelli - Desio; Riccardo Candido - Trieste; Nicoletta Musacchio - Milano; Caterina Bonetto - Carmagnola; Lorenzo De Candia - Terlizzi; Giuseppe Felace - Spilimbergo; Maria Chantal Ponziani - Novara; Carlo Lalli - Spoleto; Francesco Mastinu - Oristano; Rosanna Piro - Paola; Mauro Andreani - Urbino; Alfonso Gigante - Nuoro; Elisabetta Marchesi - Parma; Sergio Cabras - Oristano; Paolo Emilio Marchetto - Merano; Gabriella Garrapa - Fano; Marcello Monesi - Ferrara; Stefano Masi - Nocera Inferiore; Mario Velussi - Aurisina; Annamaria Nuzzi - Alba; Carmela Vinci - San Donà Di Piave; Mauro Stroppiana - Nizza Monferrato; Giuseppe Di Giovanni - Napoli; Ida Mangone - Vimercate; Daniela Gallo - Ciriè; Laura Tonutti - Udine; Rita Cavani - Modena; Maria Luisa Allotta - Trapani; Francesco Caraffa - Ciriè; Giovanni Ridola - Palermo; Marco Mameli - Sorgho; Maria Chantal Ponziani - Novara; Diego Carleo - Melito e Casoria; Emanuela Cannarsa - Atri; Bruno Angiulli - Ercolano; Elisabetta Torlone - Perugia; Cristiana Baggione - Firenze; Emira Dal Moro - Reggio Calabria; Marilena Lanero - Acqui Terme; Lina Clementi - San Benedetto Del Tronto; Antonino Cimino - Brescia; Cesare Vincenti - Maglie; Luigi Puccio - Catanzaro; Sergio Tondini - Castel Del Piano; Massimo Boemi - Ancona; Rosanna Piro - Paola; Juliette Grosso - Castel Di Sangro; Roberta Gaudio - Colleferro; Rosanna Toniato - Padova; Giampaolo Magro - Cuneo; Paola Pisanu - Muravera; Diletta Ugolotti - Parma; Caterina Bonetto - Carmagnola; Giuseppe Cheluci - Cavalese; Elena Mularoni - Torino; Anna Carbone - Lodi; Ercole D'ugo - Vasto; Antonio Guaglianone - Cetraro; Vincenzo Paciotti - Avezzano; Riccardo De Luca - Torino; Laura Tonutti - Udine; Enrico Pergolizzi - Pinerolo; Maria Antonella Zampini - Copparo; Giuseppe Armentano - Rossano; Giorgio Grassi - Torino; Francesca Novara - Trapani; Angelo Foglia - Napoli; Giuliana La Penna - Pescara; Rosanna Piro - Paola; Juliette Grosso - Castel Di Sangro; Silvia Calebich - Ome; Albino Massidda - Lanusei; Patrizia Li Volsi - Sacile; Giuseppe Pozzuoli - Caserta; Giovanni Ridola - Palermo; Francesco Calcaterra - Schio; Giuseppe Saglietti - Omegna Verbania Domodossola; Ida Mangone - Vimercate; Emilia Martedì - Portici; Paola Pisanu - Muravera; Maria Antonella Fulantelli - Palermo; Ferruccio D'Incau - Feltre; Carlo Augusto Lovagnini-Scher - Cusano Milanino; Roberta Assalonir - Monfalcone; Elisabetta Tommasi - Trieste; Elisa Forte - Terracina; Franco Travaglio - Biella.

Con il contributo non condizionante di Sanofi.

NEWSLETTER

N. 16

Newsletter ANNALI AMD

ANNALI AMD**Direttore**

Paolo Di Bartola

ComponentiGiuseppe Armentano
Rocco Bulzomi
Katherine Esposito
Edoardo Mannucci
Andrea Nogara**Consulenti esterni**Antimo Aiello
Riccardo Candido
Antonino Cimino
Marina Maggini
Illiido Meloncelli
Alberto Rocca
Giacomo Vespasiani**Consulenti esterni****CORESEARCH**Antonio Nicolucci
Maria Chiara Rossi**Referente CDN**

Antonio Ceriello

Referente Fondazione

Carlo B. Giorda

CONTATTI**Segreteria**Segreteria Nazionale AMD
Viale delle Milizie, 96
00192 Roma
Tel. 06.7000599
Fax: 06.7000499
segreteria@aemmedi.it**ECM**

ecm@aemmedi.it

Eventi

eventi@aemmedi.it

ECCO I PIÙ POTENTI FATTORI PREDITTIVI**DI MALATTIA RENALE NEI PAZIENTI CON DIABETE 2:****PUBBLICATI DUE NUOVI STUDI DEL GRUPPO ANNALI AMD**

La malattia renale cronica nei pazienti con diabete è la principale causa al mondo di insufficienza renale terminale. I ricercatori del Gruppo Annali dell'Associazione Medici Diabetologi hanno identificato gli specifici fattori di rischio per la riduzione del filtrato glomerulare e per l'albuminuria, le due manifestazioni di danno renale. Hanno, inoltre, dimostrato che il raggiungimento e il mantenimento di ottimali valori di pressione arteriosa impattano favorevolmente sulla prognosi renale dei pazienti.

Comunicato stampa. Roma, settembre 2016 – Uno studio condotto dai ricercatori del Gruppo Annali AMD su oltre 27.000 pazienti italiani affetti da diabete mellito di tipo 2, pubblicato dalla rivista *Medicine*, ha identificato i fattori di rischio specifici delle due manifestazioni di danno renale: sesso femminile e trigliceridi sono predittori più potenti di riduzione del filtrato glomerulare (FG). Sesso maschile, alti livelli di emoglobina glicosilata e bassi livelli di colesterolo HDL sono invece predittori più significativi di albuminuria (aumentata escrezione di albumina nelle urine). In un'ulteriore pubblicazione, apparsa sul *Journal of Hypertension*, i ricercatori AMD hanno dimostrato che i pazienti che non riescono a mantenere valori di pressione arteriosa inferiori a 140/85 hanno un rischio aumentato di sviluppare malattia renale cronica.

La malattia renale cronica nei pazienti con diabete è la prima causa al mondo di insufficienza renale terminale con necessità di dialisi o trapianto renale oltre che un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare (infarto o ictus).

«Lo studio prospettico, ottenuto grazie all'analisi del database degli Annali AMD cui partecipano la gran parte dei centri di diabetologia Italiani, aveva l'obiettivo di indagare i fattori di rischio che condizionano lo sviluppo di danno renale, per indicare al diabetologo su quali variabili cliniche concentrare il suo intervento preventivo o terapeutico affinché il paziente sia protetto dallo sviluppo di questa complicanza» sottolinea Salvatore De Cosmo, Direttore Dipartimento di Scienze Mediche, Responsabile S.C. di Medicina Interna-Endocrinologia dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG), corresponding author dello studio apparso su *Medicine*.

Prosegue De Cosmo: «I risultati hanno mostrato che il 33% dei pazienti (senza manifestazioni di danno renale al baseline), dopo 4 anni ha sviluppato la complicanza, il 10% con riduzione del filtrato glomerulare, il 18% con albuminuria e il 4.5% con entrambe le manifestazioni. È emerso che, a parte un set di fattori di rischio condiviso dalla riduzione del FG e dall'albuminuria, come l'età, l'incremento di peso corporeo, la dislipidemia, l'intensità del trattamento antipertensivo e ipoglicemizzante, vi sono fattori di rischio peculiari per la singola manifestazione di danno renale. Il sesso femminile e i livelli dei trigliceridi erano predittori più potenti di riduzione del FG, mentre il sesso maschile, più

alti livelli di emoglobina glicosilata (espressione di scompenso del diabete) e più bassi livelli di colesterolo HDL erano predittori più potenti di albuminuria. Queste nuove evidenze suggeriscono che riduzione del FG e albuminuria individuano due differenti meccanismi patogenetici, e quindi il controllo di queste due condizioni necessita di due approcci differenti e possibilmente complementari».

Il lavoro pubblicato sul *Journal of Hypertension* ha invece indagato l'effetto del controllo della pressione arteriosa sull'incidenza di malattia renale cronica nel diabete tipo 2. «Anche questo studio è stato condotto nel corso di 4 anni di follow-up in pazienti diabetici e ipertesi afferenti ai centri antidiabetici AMD» illustra Roberto Pontremoli dell'Università degli Studi IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST di Genova. «Mentre è risaputo che la terapia antipertensiva è in grado di ritardare lo sviluppo e la progressione della temibile complicanza renale del diabete, non erano fino ad oggi disponibili dati sull'incidenza di malattia renale cronica derivanti da ampie casistiche di pratica clinica 'real life'. Nello studio è stato valutato l'andamento della funzione renale in base al controllo pressorio nel tempo. È stato dimostrato come i pazienti che non riuscivano a mantenere valori di pressione arteriosa entro 140/85 avessero un rischio aumentato di sviluppare malattia renale cronica e, nello specifico, mostrassero una maggiore riduzione dei valori di Filtrato Glomerulare e un aumento dell'albuminuria rispetto ai pazienti con buon controllo pressorio. Questi risultati sono di notevole importanza pratica per i medici e per i pazienti diabetici perché dimostrano che il raggiungimento e il mantenimento di ottimali valori di pressione arteriosa, ottenibili con associazioni di farmaci a basso costo e ormai ampiamente utilizzati

nella pratica clinica, è in grado di impattare favorevolmente sulla prognosi renale dei pazienti affetti da DMT2 e ipertensione».

«Il valore di questi studi riconferma come gli Annali AMD non siano solo un articolato database, costruito a partire dall'esperienza di 300 Centri diabetologici, che permette di fotografare la qualità dell'assistenza nel nostro Paese», commenta Nicoletta Musacchio, Presidente AMD. «Essi rappresentano anche un prezioso strumento al servizio della ricerca scientifica, permettendo di sottoporre le ipotesi della letteratura alla verifica della pratica clinica *real life*».

«Questi dati - aggiunge Paolo Di Bartolo (Ravenna), coordinatore gruppo Annali di AMD - motivano il rinnovato impegno di AMD in questa direzione. È stata, infatti, già avviata la nuova campagna Annali AMD che ha come obiettivo la valutazione della qualità della cura a favore delle persone con diabete e che da quest'anno sarà strutturata come studio prospettico osservazionale della durata di 10 anni. Tale iniziativa permetterà, inoltre, analisi di approfondimento su specifici aspetti della malattia, quali l'appropriatezza e la inerzia terapeutica. Sono oltre 100 i centri del nostro paese che hanno avuto l'autorizzazione dai propri comitati etici e stimiamo entro le prossime settimane di raggiungere un numero complessivo pari ad almeno 150 servizi di diabetologia, 250.000 pazienti. Ciò configurerà questa iniziativa di AMD come uno dei più grandi studi in diabetologia sulla qualità della cura e ad oggi condotti».

A cura di

Value Relations®

LA RETE DI RICERCA



Newsletter n. 32 luglio 2016

Carissimi,
ecco un aggiornamento degli studi AMD ancora in corso che vedono molti di voi direttamente coinvolti.

STUDIO DYDA 2 trial

La situazione dell'arruolamento al 13/02/2016 è riassunta nella tabella successiva, in cui viene evidenziato anche l'intervallo di tempo dall'attivazione all'arruolamento del primo paziente e i giorni di "inattività".

Per migliorare l'attività di arruolamento che, come si evince dalla tabella, è ancora troppo lenta, sono state portate avanti diverse strategie focalizzate a individuare le difficoltà maggiori.

Molti dei servizi inattivi o con un andamento scarso dell'arruolamento hanno dichiarato difficoltà nello screenare i pazienti. È emerso che uno dei principali problemi che stanno alla base del difficile reclutamento è la difficoltà a svolgere uno screening ecocardiografico tempestivo e tecnicamente adeguato per valutare i parametri di geometria e funzione ven-

PRINCIPAL INVESTIGATOR	ATTIVAZIONE	PRIMO PAZ	ULTIMO PAZ	GG FERMI	N PAZ
DOTT. GIAMPAOLO MAGRO	03/07/2015	17/11/2015	01/04/2016	103 gg	4
DOTT. ROBERTO TREVISAN	03/07/2015	—	—		0
DOTT. PIERMARCO PIATTI	10/09/2015	—	—		0
DOTT. STEFANO GENOVESE	03/07/2015	24/02/2016	29/02/2016	135 gg	2
DOTT. ALBERTO AGLIALORO	06/07/2015	06/10/2015	12/07/2016	1 gg	5
DOTT.SSA CRISTIANA M. BAGGIORE	10/09/2015	—	—		0
DOTT. GIUSEPPE FATATI	14/10/2015	21/12/2015	29/03/2016	106 gg	4
PROF. SANDRO GENTILE	15/09/2015	03/11/2015	04/07/2016	9 gg	13
PROF. SALVATORE DE COSMO	07/07/2015	24/09/2015	08/07/2016	5 gg	11
PROF. DOMENICO CUCINOTTA	09/12/2015	26/01/2016	26/01/2016	169 gg	2
DOTT. CARLO BRUNO GIORDA	14/07/2015	02/10/2015	07/06/2016	36 gg	17
PROF. PAOLO LIMONE	03/02/2016	—	—		0
DOTT. GIOVANNI CIOFFI	20/07/2015	23/07/2015	30/06/2016	13 gg	23
DOTT. RICCARDO CANDIDO	30/09/2015	25/02/2016	15/04/2016	89 gg	6
PROF. MARCO COMASCHI	22/10/2015	11/11/2015	11/11/2015	245 gg	2
PROF. SEBASTIANO SQUATRITO	17/09/2015	26/10/2015	05/04/2016	99 gg	5
DOTT. PAOLO CALABRÒ	09/07/2015	—	—		0
TOTALE ARRUOLATI					94

tricolore sinistra dei pazienti che potrebbero essere inclusi nello studio.

A tale riguardo, lo Steering Committee dello studio ha deciso di mettere a disposizione un sonografista esperto che effettuerà nei servizi dei training specifici mirati all'identificazione di questi parametri necessari per l'inclusione nello studio. Tale progetto inizierà con dei centri pilota nel corso del mese di agosto e se porterà i risultati aspettati, sarà estesa a tutti i servizi che ne hanno bisogno e che ne faranno richiesta.

Tuttavia, i due centri più proficui, peraltro caratterizzati da un'organizzazione interna molto differente tra loro (il primo, in cui il reclutamento viene esclusivamente dalla diabetologia, il secondo, esclusivamente dal laboratorio di ecocardiografia) hanno dimostrato che è possibile individuare nella pratica clinica i soggetti da includere nel trial e che questi rappresentano circa il 15% dei pazienti diabetici senza storia o sintomi riferibili a cardiopatia. È dunque importante valutare attentamente i pazienti potenzialmente reclutabili per non perderli.

Studio GENIR

Come si vede dal grafico riportato in basso, nel mese di luglio ci sono stati importanti miglioramenti nella sottomissione ai Comitati Etici in diversi centri. Abbiamo finalmente ottenuto il parere per avviare l'attività nel centro della Dr.ssa Daniela Antenucci, che verrà a breve attivato a tutti gli effetti. Siamo stati contattati dal Comitato del dr. Salvatore Piro per apportare delle modifiche alla Nota Informativa per il Paziente, prima di procedere alla sottomissione definitiva. Alla luce della possibilità di poter stipulare una polizza assicurativa, il prof Sandro Gentile ha deciso di

riprovare a richiedere nuovamente il parere al suo Comitato Etico, pertanto gli è stata inviata tutta la documentazione necessaria per aderire allo studio. Per altri centri, che hanno già ricevuto ed inviato tutta la documentazione necessaria, si resta in attesa delle sedute di valutazione dei rispettivi Comitati Etici. Si rammenta inoltre che la Rete è a disposizione per supportare i servizi che incontrano difficoltà, pur ricordando che è responsabilità del Principal Investigator interfacciarsi con il proprio Comitato Etico almeno nella fase di contatto e invio materiale iniziale. Vi ricordiamo infine che chi fosse interessato può ancora partecipare allo studio GENIR facendone specifica richiesta alla Rete.

Adesioni alla Rete di Ricerca

Invitiamo chi fosse interessato a partecipare agli studi AMD a contattare la Rete al seguente indirizzo mail: Ricerca AMD@gmail.com.

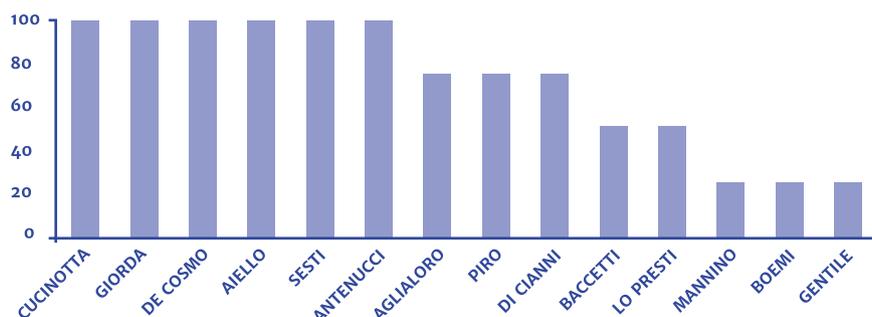
Saremo lieti di fornirVi tutte le informazioni e Vi invieremo un breve questionario per conoscere le caratteristiche del Vostro centro di diabetologia.

Domenico Cucinotta
Giuseppina Russo
Elisa Nada

Fondazione AMD - Viale delle Milizie, 96
00196 Roma
Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99
<http://www.aemmedi.it>
Rete di ricerca AMD
Coordinamento rete:

Domenico Cucinotta, Giuseppina Russo, Elisa Nada
E-mail: ricercaAMD@gmail.com

% COMPLETAMENTO FASE APPROVAZIONE COMITATO ETICO



GRUPPO MEDICINA DI GENERE

Differenze di sesso e genere per rischio, meccanismi fisiopatologici e complicanze del diabete mellito tipo 2



a cura di G. Speroni

È stata recentemente pubblicata una review di Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter e Giovanni Pacini, che prende in esame differenze biologiche e differenti influssi culturali, ambientali, sociali ed economici nei riguardi di rischio, sviluppo, presentazione e outcomes del DMT2.

Premesse

Le linee guida internazionali per la gestione del DMT2 tengono conto di fattori quali età, durata di malattia, comorbidità, complicanze, ambiente sociale, ma non di sesso e genere, anche se sempre maggiori evidenze si vanno accumulando sull'importanza delle differenze legate a sesso e genere nei riguardi di epidemiologia, fisiopatologia, trattamento e outcomes del DMT2.

Epidemiologia

Con l'età la prevalenza del DMT2 aumenta con piccole differenze fra i sessi. L'obesità è il principale fattore di rischio per il DMT2 in entrambi i sessi e la prevalenza del DMT2 ricalca quella dell'obesità nei diversi paesi. Più donne sono sovrappeso o obese dopo i 45 anni, mentre i maschi sono più sovrappeso in età più giovane. Complessivamente sono più i maschi con diabete che le femmine e l'incidenza aumenta con

Abbreviazioni - BAT: tessuto adiposo bruno; BMI: indici di massa corporea; CVD: malattie cardiovascolari; CHD: cardiopatia ischemica; FA: acidi grassi; GDM: diabete mellito gestazionale; GLP-1: glucagon-like peptide-1; HPA: ipotalamo-ipofisi-surrene; IFG: iperglicemia a digiuno; IGT: ridotta tolleranza glucidica; NGM: normale metabolismo glucidico; IGM: alterato metabolismo glucidico; PCOS: sindrome dell'ovario policistico; SES: stato socioeconomico; DMT2: diabete mellito tipo 2; WCR: circonferenza vita.

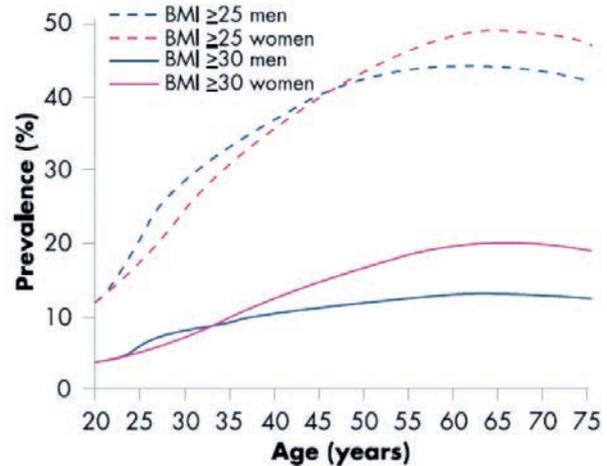
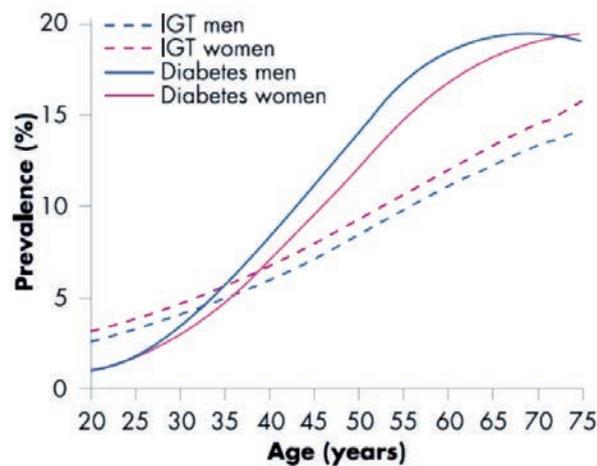
l'età in entrambi i sessi, raggiungendo livelli molto elevati nelle donne in età avanzata. La prevalenza di prediabete differisce nei due sessi: l'uomo più spesso sviluppa IFG, mentre la donna più spesso IGT.

Fattori di rischio biologici

Le differenze in composizione corporea, l'entità e la distribuzione del grasso sono alla base delle differenze nel rischio di DMT2 nei 2 sessi. In età media gli uomini europei al momento della diagnosi di diabete hanno un più basso BMI delle donne. Le donne diabetiche sono più obese dei maschi diabetici e dimostrano una forte associazione fra incremento del BMI e rischio di DMT2.

La distribuzione del grasso nei due sessi dalla pubertà si differenzia: le femmine hanno più grasso in regione femoro-glutea, mentre i maschi in regione addominale. Il grasso viscerale è maggiore nei maschi, mentre nelle femmine prevale quello sottocutaneo. Anche il grasso epatico è maggiore nei maschi rispetto alle femmine di pari età e BMI. Nei maschi il grasso viscerale è maggiore per ogni quantità di grasso corporeo rispetto alla donna ed è un forte predittore di rischio cardiometabolico, mentre nella donna lo è il rapporto grasso viscerale/grasso sottocutaneo. Gli estrogeni sembrano avere un effetto protettivo in età premenopausale. Con l'età ed in particolare con la menopausa e la caduta degli estrogeni anche nella donna aumenta il grasso addominale e viscerale. Differenze riguardano massa e attività di BAT che sembra maggiore nelle donne e inversamente correlato con l'età nei due sessi. Diversità nei due sessi sono descritte anche nella produzione di adipochine in particolare leptina e adiponectina. Fetuina-A, proteina prodotta dal fegato, Copeptina, pro-ormone prodotto dall'ipotalamo e Proneurotensina, neurotrasmettitore, sembrano promettenti biomarkers di rischio di DMT2 nella donna, ma non nell'uomo.

Un adeguato equilibrio androgeni/estrogeni ha un ruolo importante nel metabolismo energetico, composizione corporea e funzione sessuale. Simili alterazioni cardiometaboliche sono descritte nelle donne con eccesso di androgeni e negli uomini con deficit androgenico. La PCOS descrive una specifica condizione della donna caratterizzata da eccesso di androgeni e iperinsulinemia correlata con obesità, DMT2 e rischio cardiometabolico. Il GDM conferisce alla donna un rischio 7 volte maggiore di sviluppare DMT2 rispetto alla NGT durante la gravidanza.



International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th 2013. World Health Organization. Raised fasting blood glucose Data by country. Global Health Observatory Data Repository, 2015.

Fattori di rischio psicosociali

Fattori sociali modificabili, come basso livello culturale, occupazione e basso reddito contribuiscono in gran parte a stili di vita non salutari e a disparità sociali responsabili di alto rischio di obesità e DMT2. Lo stato socio-economico (SES) è inversamente associato con la prevalenza di obesità e DMT2 nei paesi sviluppati. Vari studi hanno dimostrato come i vari indicatori di SES correlino con inattività fisica, adiposità addominale e DMT2 nelle donne. Il SES correla in entrambi i sessi con il rischio di DMT2, ma le donne sembrano essere più vulnerabili. Le donne sembrano anche essere più sensibili nei riguardi degli effetti cardiometabolici di stress psicosociale, occupazionale e disturbi del sonno. Lo stress ha un impatto negativo sul sonno più nelle femmine che nei maschi. Metanalisi di vari studi epidemiologici hanno dimostrato che la donna ha un rischio del 40% superiore all'uomo di soffrire d'insonnia. La perdita del sonno, il sonno di breve durata e le alterazioni della qualità del sonno correlano con obesità e insulino resistenza, ipertensione e rischio cardiovascolare.

Stile di vita

Differenze nello stile di vita sono state evidenziate nei due sessi. Le donne in genere sono più inattive rispetto ai maschi, ma tendono a mangiare più frutta e verdura. Per quanto riguarda il consumo di alcol una metanalisi dose-risposta ha dimostrato come la riduzione del rischio con moderata assunzione di alcol si osservi solo nelle donne.

Una recente metanalisi ha evidenziato come il rischio relativo di infarto miocardico conferito dal fumo sia del 25% più alto nelle donne che nell'uomo.

Meccanismi fisiopatologici

Le profonde interazioni tra madre e feto sembrano essere in grado di influenzare in modo potenzialmente negativo la salute di entrambi con specificità legate al sesso. Varie situazioni che si manifestano in gravidanza come la malnutrizione, l'iperglicemia e altre situazioni di stress acuto possono influenzare il fenotipo della progenie attraverso effetti epigenetici, che coinvolgono metilazione del DNA, modificazione di istoni o microRNAs che possono attivare o disattivare geni e modificare l'evoluzione di future generazioni. I dati da "Generation Scotland: Scottish Family Health Study" hanno dimostrato che le figlie di madri diabetiche hanno più spesso sindrome metabolica, iperglicemia e grasso corporeo delle figlie di padri diabetiche. Le figlie di entrambi i genitori diabetiche hanno più bassi livelli di HDL. I figli di entrambi i sessi di madre diabetica sono più spesso ipertesi dei figli di padre diabetico.

Recentemente uno studio ha dimostrato che il sesso del feto è rilevante nel determinare il rischio di GDM e il rischio di sviluppare DMT2 dopo la gravidanza. Il feto maschio conferisce alla madre un rischio più alto di andare incontro a GDM del 3-4% se si tratta di prima gravidanza e del 7% di seconda. Un precedente studio aveva dimostrato come la donna con feto maschio, rispetto a quella con feto femmina, presenti peggiore funzione β -cellulare e più alti livelli di glucosio post-carico. Questo potrebbe essere correlato alle azioni del cromosoma Y sulla espressione di geni placentari e secrezione ormonale.

Differenze biologiche sono riconducibili ai cromosomi sessuali e all'espressione di geni autosomici differenziata nei due sessi.

Differenze relative a tolleranza glucidica, insulino-sensibilità/insulino-resistenza e secrezione insulinica sono state dimostrate nei due sessi. Le donne NGM hanno una migliore sensibilità insulinica e un profilo di rischio cardio-metabolico più favorevole dei maschi. Gli ormoni sessuali giocano un ruolo nella distribuzione del grasso e dei relativi livelli di adipochine come adiponectina. Gli estrogeni proteggono la β -cellula da apoptosi, migliorano la secrezione insulinica e la insulino-sensibilità. Con l'età il profilo metabolico peggiora maggiormente nella donna rispetto all'uomo. Differenze di secrezione insulinica durante un carico orale di glucosio in parte dipendono dagli effetti degli ormoni incretinici sulla β -cellula. Recentemente è stata valutata la risposta del GLP1 in una coorte di soggetti di entrambi i sessi con vari gradi di BMI e tolleranza glucidica. Le donne IGM indipendentemente da età e BMI hanno una risposta di GLP1 al carico del 25% inferiore.

Differenze nei due sessi sono state descritte relativamente a bilancio energetico, metabolismo di FFA e utilizzo di substrati metabolici.

Studi recenti hanno anche evidenziato nell'uomo un più sfavorevole microbiota intestinale.

L'asse HPA è influenzato in modo differente nei due sessi dallo stress. L'impatto dello stress si estrinseca attraverso complessi meccanismi neuroendocrini, autonomici e immunitari. In risposta a stress le donne sembrano più sensibili all'iperattività del sistema HPA con conseguente maggior rischio, rispetto ai maschi, di disturbi del comportamento alimentare, depressione e ansia.

Complicanze - mortalità - comorbidità

Le donne non diabetiche hanno un minor rischio cardiovascolare rispetto agli uomini non diabetici della stessa età. Tale vantaggio è perso nelle donne con diabete. Vari studi hanno dimostrato differenze nei due sessi relativi a fattori di rischio. Iperensione arteriosa, inattività fisica e alto apporto di alcol sono più forti predittori di infarto miocardico nelle donne rispetto all'uomo. Il rischio relativo di infarto miocardico conferito dal fumo sembra essere più alto nelle donne. Le donne con diabete hanno un peggior profilo emocoagulativo protrombotico e peggiore funzione endoteliale. Strategie terapeutiche più aggressive nel controllo dei fattori di rischio dovrebbero essere riservate alle donne. Le donne diabetiche hanno un rischio relativo di CHD del 40% più alto rispetto all'uomo. Accanto alla cardiopatia ischemica le donne con diabete presentano rispetto ai maschi un più alto rischio di cardiomiopatia diabetica. La cardiomiopatia diabetica è responsabile di avversi

outcomes cardiaci e alta mortalità. I maschi più frequentemente sviluppano insufficienza cardiaca in età più giovane in rapporto a cardiopatia ischemica, tendono a sviluppare dilatazione miocardica, mentre le donne sviluppano cardiomiopatia ipertrofica con disfunzione diastolica. In presenza di insufficienza cardiaca il diabete è più frequente nelle donne rispetto all'uomo. Le donne hanno inoltre più elevato rischio di stroke rispetto agli uomini.

I maschi vanno incontro a ulcere ai piedi in età più giovane e più frequentemente subiscono amputazioni. Il sesso maschile, così come la lunga durata del diabete, è un forte predittore di alto rischio di ulcerazione.

Per quanto riguarda la nefropatia le donne presentano maggiore frequenza di riduzione del filtrato mentre l'uomo va incontro a più rapida progressione della nefropatia e più frequentemente a dialisi. Tuttavia le donne diabetiche hanno una più alta mortalità una volta in dialisi rispetto all'uomo. Gli ormoni sessuali hanno un ruolo importante nei meccanismi di progressione della malattia renale.

In vari studi clinici l'impatto di condizioni geriatriche è maggiore nella donna rispetto all'uomo. Le donne con diabete dimostrano più comorbidità come decadimento cognitivo, limitazioni funzionali e sindromi depressive. La presenza di depressione raddoppia il rischio di mortalità. L'uomo diabetico va incontro meno frequentemente a depressione e ansia e generalmente vive in modo più positivo la malattia.

Conclusioni

Al momento ci sono interessanti evidenze di differenze legate a sesso e genere, derivate da ricerca di base e studi clinici, nei riguardi di vari aspetti del DMT2. Ulteriori ricerche potrebbero contribuire a promuovere maggiore consapevolezza nei riguardi di fattori di rischio sesso-specifici e quindi condurre a programmi di screening e prevenzione adeguati e differenziati oltre che ad approcci terapeutici più personalizzati e quindi migliori per entrambi i sessi.

Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus

Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, and Giovanni Pacini - Gender Medicine Unit (A.K.-W., J.H.), Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria; and Metabolic Unit (G.P.), Institute of Neuroscience, National Research Council, 35127 Padua, Italy

Endocr Rev 37:278-316, 2016. doi: 10.1210/er.2015-1137.

Registro PREFER AF: differenze nel rischio di ictus tra diabetici con fibrillazione Atriale in trattamento insulinico e non insulinico, e differenze di genere



a cura di V. Manicardi

Il registro PREFER AF (PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation) è un registro Europeo dei pazienti del “mondo reale” che sono in Fibrillazione Atriale, dei trattamenti in corso e degli esiti clinici. Partecipano al registro 461 centri di 7 paesi europei. Il registro, che ha reclutato oltre 7.000 pazienti, è stato ideato al fine di valutare il più adeguato management terapeutico dei pazienti in FA, ottenendo informazioni circa gli outcomes dei differenti regimi terapeutici. I dati finora raccolti in tale registro, relativi alle caratteristiche dei pazienti, gli outcomes clinici, la qualità di vita, la compliance, forniscono indicazioni sul management della FA, orientate verso l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali.

All'ESC 2016 di Roma è stata presentata – come poster – una sottoanalisi del registro PREFER AF su persone con diabete, suddivise in base al trattamento insulinico o non insulinico: da questa sottoanalisi del Registro emerge che il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale aumenta più del doppio se questi sono anche affetti da diabete e soprattutto se sono trattati con insulina.

Il registro analizza i gruppi di pazienti a rischio, le differenze nei trattamenti per la gestione della fibrillazione atriale nel contesto clinico del mondo reale, e i trend associati a pazienti con caratteristiche specifiche, inclusa la presenza di alcune comorbidità che predispongono maggiormente a eventi trombotici, come il diabete.

I dati del Registro, ad un anno di follow-up rivelano che i pazienti affetti da fibrillazione atriale, che soffrono anche di diabete e sono trattati con insulina, corrono un rischio significativamente maggiore di essere colpiti da ictus o embolia sistemica, rispetto ai pazienti con FA senza diabete (5,2 % vs 1,9% rispettivamente; hazard ratio [HR] 2,89, Intervallo di Confidenza [CI] 95%; 1,67-5,02; $p=0,0002$) – e ai pazienti diabetici con FA ma non trattati con insulina (5,2% vs 1,8%, rispettivamente; HR 2,96; 1,49-5,87; $p=0,0019$); inoltre i pazienti con diabete non trattati con insulina hanno

lo stesso rischio dei pazienti con FA, ma senza diabete (1,9 vs 1,8%, ns).

Secondo gli autori l'ambiente altamente protrombotico nei pazienti diabetici in terapia insulinica può rappresentare la base fisiopatologica di questi risultati: l'esposizione cronica a livelli elevati di glucosio, l'aumento conseguente dei prodotti finali di glicazione e i possibili effetti della insulina esogena possono esserne la causa.

Ma ricordiamo anche che i diabetici Tipo 2 in trattamento insulinico sono di solito i più complicati (nello studio infatti il gruppo in trattamento insulinico ha una maggiore presenza di scompenso cardiaco, di malattia vascolare e di insufficienza renale cronica) e sono pazienti che riescono di meno a mantenere un buon controllo del diabete.

Lo studio ha dimostrato che le differenze di rischio di ictus restano anche dopo avere corretto per la durata del diabete (maggiore nei diabetici in trattamento insulinico), ma non ci sono dati (noti attualmente) sul diverso grado di controllo metabolico tra i due gruppi di diabetici, e il controllo metabolico del diabete aumenta il rischio Cardiovascolare, e quindi anche quello di ictus.

Dal registro sono emersi anche dati relativi alle differenze di genere tra i pazienti con fibrillazione atriale:

- il trattamento con anticoagulanti orali è risultato simile in ambo i sessi, ma le donne presentano un maggior carico di sintomi rispetto agli uomini, come avviene per molti altri trattamenti farmacologici.
- Per quanto riguarda gli esiti, dopo un anno di follow-up, le donne hanno dimostrato il 40% in meno di rischio di sindrome coronarica acuta (0,38-0,93) e il 20% in meno di rischio di insufficienza cardiaca cronica/ frazione di eiezione del ventricolo sinistro ridotta (0,68- 0,96) ed il 65% in meno di rischio (corretto per età e Paese di provenienza) di rivascolarizzazione coronarica (95% CI [0,22- 0,56]), rispetto agli uomini.
- Non si è invece evidenziato, tra uomini e donne, un rischio differente di ictus, attacco ischemico transitorio, eventi tromboembolici arteriosi ed eventi emorragici maggiori.

In conclusione, per una volta, non sono emerse differenze di genere a sfavore delle donne, in questo studio.

Insulin-requiring vs non-insulin requiring diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a prefer in af registry substudy

E. Ricottini, G. Patti, M. Lucerna, I. Cavallari, G. Ren-
da, F. Romeo, JY. Le Heuzey, JL. Zamorano, P. Kirchhof, R. De Caterina

Poster presentato al Congresso Europeo di Cardiologia (ESC) di Roma 2016.

NORME PER GLI AUTORI

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione.

Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

Tipologia dei contributi

Editoriali. Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

Articoli originali. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti. **Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

Casi clinici. Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva. **Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

News. Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti. Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

Norme generali

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli

Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (compreso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il **Titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'**Abstract strutturato** deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I **Punti chiave** dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le **Parole chiave** non possono superare il numero di cinque.

Le **Figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **Tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le **Voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

Esempi di corretta citazione bibliografica

Articoli: Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

Libri: Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

Capitoli di libri o Atti di Congressi: Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

Documenti tratti dal web: titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

Accettazione dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: journal@jamd.it. Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

Bozze di stampa

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

Copie Autore

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: www.jamd.it.

Abbonamenti

Indirizzare le richieste di abbonamento a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 23190804 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.



Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

	Sì	No
1° Pagina		
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2° Pagina		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Testo del lavoro		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bibliografia		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>