

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 Gennaio 2017

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

- 221** **Un filo rosso - A red thread**
L. Monge
- 223** **Cura del diabete: dalla terapia sartoriale alla medicina di precisione? - Diabetes care: from tailored treatment to precision medicine?**
A. De Micheli
- 226** **Verso i nuovi LEA - Towards new LEA**
N. Musacchio

REVIEWS

- 228** **"Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT2 inibitori - "Early combination therapy": SGLT2i news opportunities**
F. Tuccinardi, A. Ceriello
- 236** **Health literacy in diabetologia: un tassello chiave nel puzzle educativo - Health literacy in diabetology: a key piece in the educational puzzle**
A.M. Scarpitta, V. Mastrilli, E. Manicardi et al.
- 248** **Cure palliative nel diabete: futuro o attualità? - Palliative care for diabetic patients: future or present?**
P. Ferrari, E.M. Negri, A. Giardini et al.

ARTICOLO ORIGINALE

- 254** **Alimentazione e salute: cosa c'è di vero? - Food and health: is there any thru?**
A. Bonaldi, A. Pezzana

COMMENTARIES

- 263** **Considerazioni su "Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT2 inibitori - Comments on "Early combination therapy": SGLT2i news opportunities**
G. Russo
- 265** **Cibo, salute e politica - Food, health and policy**
M. Comoglio, L. Monge

SURVEYS AMD

- 267** **La gestione del diabete nel paziente oncologico: risultati della survey AMD - Diabetes management in the oncologic patient: results of the AMD survey**
M. Gallo, L. Gentile, G. Romano, G. Clemente

ATTIVITÀ DELLE SEZIONI REGIONALI

- 274** **XXII Congresso Regionale AMD-SID Lombardia - XXII AMD-SID Lombardia Regional Congress**
Coccaglio (BS), 7-8 ottobre 2016

LE NEWS DI AMD

- 290** **Newsletter Annali AMD n. 17 - AMD Annals Newsletter n. 17**
- 292** **Newsletter Rete di Ricerca n. 33 - AMD Research Network Newsletter n. 33**
- 295** **Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup**
- 307** **News tematiche - Topic News**

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

Un filo rosso

A red thread



L. Monge¹

amd-to.monge@alma.it

Se dovessimo cercare il filo rosso che unisce gli articoli di questo numero, penso proprio che potremmo identificarlo nella “personalizzazione della cura”.

L’editoriale di De Micheli (pag. 223), in qualità di Coordinatore del Gruppo Terapia Personalizzata ci introduce, con la puntualità cui ci ha abituato, a un tema di grande attualità e prospettiva, la Medicina di Precisione, ovvero le modalità di fenotipizzazione e genotipizzazione che grazie alle nuove tecnologie renderanno unico per ognuno di noi l’approccio diagnostico e terapeutico. Una prospettiva a mio parere allo stesso tempo entusiasmante e affascinante, quanto inquietante, e che ci pone alcuni quesiti. La medicina di precisione, in un mondo dove aumentano inesorabilmente le disparità, sarà la medicina di pochi? sarà una nuova fonte di discriminazione? e questo spostare sempre di più l’attenzione al singolo individuo ci farà dimenticare che, come dice l’OMS, l’approccio alla malattia e alla sua prevenzione è più efficace se l’intervento, piuttosto che sul rischio del singolo, è in grado di modificare l’ambiente che favorisce le malattie? non è più importante agire sui determinanti sociali delle malattie, attraverso politiche sanitarie, educazione collettiva, nuove tecnologie comunicative e ambiente delle città?

Forse la sfida maggiore non sarà quella di definire i nuovi percorsi di fenotipizzazione/ genotipizzazione, quanto di renderli sostenibili nei futuri contesti. L’approccio della Medicina di Precisione ci parrà oggi ancora troppo lontano, ma non dobbiamo farci cogliere impreparati, e la riflessione che parte da questo intervento vuole essere di stimolo e aprire un dibattito sul tema.

A proposito di determinanti sociali e di discriminanti, la review di Scarpitta, a nome del gruppo AMD Psicologia e Diabete (pag. 236), sul problema dell’alfa-

betizzazione sanitaria (*health literacy*) ci fa cogliere attraverso l’indagine PASSI come questo problema sia rilevante anche in Italia tra la popolazione con diabete e pesantemente influenzi l’aderenza alla cura e il coinvolgimento nella cura, quindi l’efficacia della cura. Il servizio di Diabetologia emerge come luogo per la formazione, il team come mediatore e dispensatore di cultura sanitaria.

E che dire della personalizzazione in ambito oncologico? La Survey redatta da Gallo per il gruppo Diabete e Tumori di AMD (pag. 267) ci propone uno spaccato della situazione nazionale; i diabetologi di AMD, attraverso un questionario, ci forniscono le loro considerazioni e opinioni su modalità e frequenza di approccio congiunto con altri specialisti, terapie, target glicemici, indicazioni all’autocontrollo. Un punto di partenza per rispondere «alla frammentazione dell’assistenza, a comportamenti talvolta inappropriati e a una personalizzazione di cura in un contesto di particolare fragilità clinica».

L’articolo di Ferrari (pag. 248) affronta poi un tema complementare, spesso ignorato (ma non dai nostri Standard di Cura), come quello delle cure palliative nel paziente diabetico. Attraverso quattro parole chiave – comorbilità geriatrica, cancro, dolore e care giver – vengono analizzate situazioni cliniche tipiche del diabete in cui vi è un preciso ruolo dei percorsi di cure palliative.

Tornando all’approccio farmacologico personalizzato, Tuccinardi e Ceriello (pag. 228) affrontano con una completa rassegna le prospettive dei glicosurici, i farmaci più recenti come immissione in commercio tra gli antidiabetici, e tra i più promettenti alla luce degli studi clinici su safety ed efficacia. La proposta degli autori è di un approccio farmacologico che evolva da quello tradizionale *stepwise*, che ci vede aggiungere un farmaco nuovo alla volta quando il precedente non sia più suffi-

¹ Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

ciente, a un approccio fisiopatologico che tenga conto della compresenza di plurimi “difetti” alla base del diabete e che anche qui con gli strumenti di fenotipizzazione attualmente a disposizione, personalizzi la terapia associando il prima possibile, anzi da subito, due o più farmaci nel trattamento del diabete. Una riflessione, completata dal Commentary di Russo e Cucinotta (pag. 263), da portare nell’ambito degli Standard di Cura (e magari della commissione dell’AIFA).

Abbiamo, inoltre, in questo numero un graditissimo intervento slow (pag. 254). Bonaldi e Pezzana – Presidente di Slow Medicine, il primo, e responsabile dell’area Cibo e Salute di Slow Food, il secondo, Società alle quali AMD è legata da amicizia e da rapporti di intensa collaborazione – ci presentano le loro riflessioni su cosa c’è di vero in termini “scientifici” sul tema alimentazione e salute. In un piacevole

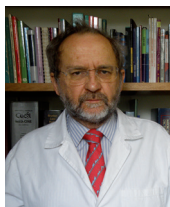
excursus gli autori toccano temi di grande attualità – i grassi, le carni, gli zuccheri, gli integratori, le allergie alimentari – e ci forniscono «consigli basati, oltre che sulle conoscenze scientifiche, sul buon senso e sulla loro applicabilità». Spero che da questo lavoro nasca un “contenitore”, a cui vorremmo contribuire anche noi, che si potrà arricchire di volta in volta di seri e ponderati contributi scientifici, senza dimenticare il piacere del cibo, e i valori alla base del rispetto dell’ambiente.

Il filo rosso mi porta alla chiusura di questo mio primo anno da Direttore di JAMD, un anno molto impegnativo, soprattutto per un neofita come me, ma ricco di dialogo, relazioni, emozioni, e anche soddisfazioni. Ringrazio la Redazione tutta per l’enorme lavoro svolto, con competenza e dedizione. Auguro a tutti voi un felice e mai noioso 2017.

Buona lettura.

Cura del diabete: dalla terapia sartoriale alla medicina di precisione?

Diabetes care: from tailored treatment to precision medicine?



A. De Micheli¹

alberto_demicheli@tin.it

La terapia sartoriale del diabete⁽¹⁾ è ormai entrata nella prassi quotidiana del diabetologo.

L'approccio è stato una svolta, rispetto ad alcune tendenze emergenti in anni recenti verso schematismi terapeutici eccessivi⁽²⁾, tuttavia è in linea sia con la tradizionale medicina clinica, fondata sulla relazione individuale medico-paziente, che con la corretta applicazione dei più recenti principi della Evidence Based Medicine intesa come l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l'abilità del medico ed i valori del Paziente o come il loro uso cosciente, esplicito e giudizioso al fine di prendere le decisioni per l'assistenza del *single* Paziente⁽³⁾.

Nel caso specifico del diabete tipo 2 la terapia sartoriale trova le sue radici anche nell'eterogeneità della malattia e dei suoi obiettivi terapeutici^(4,5) e nella sostanziale "debolezza" della EBM sulle scelte farmacologiche⁽⁶⁾. Tuttavia essa è totalmente basata sulla fenotipizzazione e prescinde dalle basi genetiche della variabilità individuale.

Oggi si propone invece, anche per il diabete, l'approccio della medicina di precisione⁽⁷⁾, come sottolineato anche nella presentazione del progetto per gli Stati Uniti da parte del presidente Barack Obama: «Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier»⁽⁸⁾.

La recente pubblicazione su Diabetes Care di una serie di articoli sul tema offre l'occasione per riassumere alcune riflessioni⁽⁹⁾.

La medicina di precisione è un modello che propone la somministrazione personalizzata della cura attra-

verso pratiche mediche, esami diagnostici, decisioni, trattamenti mirati al livello del singolo paziente; in altri termini un approccio che tiene in conto fortemente della variabilità individuale nella malattia, basata sulle differenze genetiche, ambientali e di stile di vita fra i singoli pazienti⁽¹⁰⁾.

Il concetto non è nuovo, basti pensare all'utilizzo clinico dei gruppi sanguigni, tuttavia la possibilità dell'applicazione ampia della medicina personalizzata è stata moltiplicata dal recente sviluppo di grandi database biologici quali la sequenza del genoma umano; di potenti metodi per la caratterizzazione dei pazienti (proteomica, metabolomica, genomica, farmacogenomica, analisi cellulari ed anche la tecnologia mobile per la salute per misurare parametri fisiologici, comportamentali ed ambientali); di potenti strumenti computazionali per analizzare grandissime quantità di dati sui profili di rischio e la storia di salute degli individui ricavati dalle registrazioni elettroniche dei dati sanitari.

Oggi la scommessa è quindi stimolare programmi di ricerca per incoraggiare approcci creativi alla medicina di precisione, testarli rigorosamente ed in ultima analisi utilizzarli per costruire la base di prove per guidare la pratica clinica⁽¹¹⁾.

È verosimile che la medicina di precisione produrrà un cambio del paradigma nell'approccio alla cura del paziente, lanciando una nuova era di ricerca, tecnologia e politiche sanitarie in cui tutti i partecipanti, cioè chi pratica quotidianamente la medicina, i ricercatori e i decisori, si uniranno nella costruzione di una relazione individuale focalizzata al mantenimento della salute ed alla prevenzione ed al trattamento delle malattie.

La sfida del diabete alla medicina di precisione, che forse sarà anche la sua forza per ottenere risposte, è nota a tutti ed è la sua eterogeneità.

¹ Coordinatore del Gruppo Terapia Personalizzata AMD.

La distinzione fra diabete tipo 1 e tipo 2 è ampiamente insufficiente nel rappresentare la varietà delle manifestazioni cliniche della malattia. Vediamo ad esempio membri magri di popolazioni specifiche con diabete non chetotico, negativo per anticorpi anti insulina; trattiamo pazienti con diabete insorto in età infantile, positivo per anticorpi, che divengono nel tempo insulino resistenti; non capiamo in modo adeguato perché alcuni pazienti vadano rapidamente incontro a gravi complicanze micro e macro vascolari o richiedano un rapido e continuo aggiornamento della terapia per mantenere il compenso ed altri abbiano storie opposte; non siamo in grado di predire la velocità di esaurimento della secrezione beta cellulare né l'entità della perdita di peso necessaria per controllare l'iperglicemia; non sappiamo quale sia la terapia farmacologica davvero più efficace per il singolo paziente. Il tentativo di sistematizzare queste problematiche ha portato alla creazione di nuove entità fenotipiche, ma conosciamo poco o nulla dei meccanismi alla base delle differenze e ciò rende difficile una cura clinica davvero e sempre efficace⁽⁷⁾.

I pazienti specifici restano una sfida diagnostica ed il nostro approccio terapeutico, per quanto rigoroso e fondato sulle migliori prove disponibili, continua ad essere basato sulla media di una popolazione, arricchita da considerazioni sociali, economiche o individuali, ma è privo di una chiara comprensione dei meccanismi molecolari del processo patologico dell'individuo. È verosimile che in un futuro prossimo sia possibile conoscere la condizione metabolica di un singolo paziente e la sua evoluzione nel tempo a livello molecolare e cellulare⁽¹²⁾; la scommessa sarà trasformare queste conoscenze in miglioramenti della salute pubblica.

Quali sono le aspettative indotte dall'approccio della medicina di precisione nella cura del diabete?

La genomica potrà darci delle indicazioni sul maggiore rischio di singoli individui per manifestare il diabete t1 o t2 o sulla possibilità di risposta a determinati approcci farmacologici, permettendo interventi mirati ad alta probabilità di successo e quindi costo- efficaci. La problematica è ovviamente molto diversa fra diabete t1 e diabete t2 per le note differenze nella complessità della base genetica delle due malattie e nelle opzioni terapeutiche. L'utilizzo clinico dei dati della genomica implicherà comunque una struttura per valutare la utilità di questo approccio, l'integrazione dei dati genomici con i database clinici e la formazione ed il supporto decisionale dei clinici per l'uso di que-

sti dati⁽¹³⁾. In queste prospettive in Italia gli Annali AMD, che da anni forniscono dati clinico assistenziali su un grandissimo numero di pazienti, si possono candidare quale database clinico di rilevanza nazionale e di elevata qualità⁽¹⁴⁾.

Le ricerche epidemiologiche possibili su grandi numeri sui database clinici trasversali e prospettici potranno fornire ampie ipotesi per studi fisiopatologici di interpretazione e conferma⁽¹⁰⁾.

Altre ricerche epidemiologiche su grandi numeri potranno porre le basi per studi genetici sulla predisposizione o la protezione per le complicanze del diabete, per individuare nuovi marcatori biologici, per individuare soggetti che si possano giovare o meno delle terapie di ogni tipo per la cura del diabete^(15,16) o per la prevenzione delle complicanze⁽¹⁷⁾.

La farmacogenomica potrà individuare sottogruppi di pazienti che possano avere i migliori risultati da determinati farmaci o essere più esposti ad effetti indesiderati⁽¹⁸⁾, anche se al momento in ambito diabetologico le prove non sono ancora tali da giustificare posizioni da parte di enti regolatori⁽¹⁹⁾.

Progetti ambiziosi come la medicina di precisione non possono essere totalmente previsti a priori e senza dubbio si modificheranno in itinere sulla base dei risultati intermedi ottenuti e molta della metodologia necessaria, necessariamente "robusta" e rigorosa, deve essere inventata e richiederà gli sforzi congiunti di biologi, medici, sviluppatori di tecnologie, epidemiologi, statistici, studiosi della metodologia della ricerca, informatici, gruppi di pazienti ed altre figure professionali e sociali, in una prospettiva comunque planetaria, affascinante e capace di attrarre scienziati di ampie visioni. Saranno anche indispensabili risorse ad hoc, nell'ambito delle esigenze globali della ricerca e dell'assistenza. Infine, necessariamente, gruppi di esperti dovranno essere capaci di raccogliere e sistematizzare le informazioni in interventi utilizzabili per la cura dei pazienti⁽⁷⁾. Sarà anche indispensabile che le organizzazioni sanitarie assicurino l'equità dell'utilizzo delle nuove tecnologie e dei risultati della ricerca per tutti gli strati sociali⁽²⁰⁾.

Tutti i medici, ed i diabetologi nel nostro specifico caso, dovranno essere preparati, nella cultura e nella disponibilità mentale, ad affrontare un cambiamento che appare davvero epocale e che, comunque, nella sua precisione, raffinatezza tecnologica e base rigorosamente scientifico- statistica, non dovrà mai essere in contrasto con l'approccio olistico ed empatico nella cura delle persone con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140–149, 2015.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association.; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203, 2009.
3. Sackett D, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM, Churchill Livingstone, 2000.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–53, 1998.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simonson-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–59, 2008.
6. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 316:313–24, 2016.
7. Florez JC. Precision Medicine in Diabetes: Is It Time? *Diabetes Care* 39: 1085–8, 2016.
8. President Barack Obama. State of the Union Address. January 20, 2015.
9. Rich SS, Cefalu WT. The Impact of Precision Medicine in Diabetes: A Multidimensional Perspective. *Diabetes Care* 39:1854–1857, 2016.
10. Fradkin JE, Hanlon MC, Rodgers GP. NIH Precision Medicine Initiative: implications for diabetes research. *Diabetes Care* 39:1080–1084, 2016.
11. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 372:793–795, 2015.
12. McCarthy MI. Genomic medicine at the heart of diabetes management. *Diabetologia* 58:1725–1729, 2015.
13. Floyd JS, Psaty BM. The application of genomics in diabetes: barriers to discovery and implementation. *Diabetes Care* 39:1858–1869, 2016.
14. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 52:557–71, 2015.
15. Heianza Y, Ma W, Huang T, et al. Macronutrient intake-associated FGF21 genotype modifies effects of weight-loss diets on 2-year changes of central adiposity and body composition the POUNDS Lost trial. *Diabetes Care* 39:1909–1914, 2016.
16. Dawed AY, Donnelly L, Tavendale R, et al. CYP2C8 and SLCO1B1 variants and therapeutic response to thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39:1902–1908, 2016.
17. Shah HS, Gao H, Morieri ML, et al. Genetic predictors of cardiovascular mortality during intensive glycemic control in type 2 diabetes: findings from the ACCORD clinical trial. *Diabetes Care* 39:1915–1924, 2016.
18. Dujic T, Zhou K, Tavendale R, Palmer CNA, Pearson ER. Effect of serotonin transporter5-HTTLPR polymorphism on gastrointestinal intolerance to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes Care* 39:1896–1901, 2016.
19. Meyer RJ. Precision medicine, diabetes, and the U.S. Food and Drug Administration. *Diabetes Care* 39:1874–1878, 2016.
20. Arnett DK, Claas SA. Precision medicine, genomics, and public health. *Diabetes Care* 39:1870–1873, 2016.

Verso i nuovi LEA

Towards the new LEA



N. Musacchio¹

nicoletta.musacchio@gmail.com

Roma, 1/12/2016

Carissimi,

lunedì scorso, 28 novembre, ho avuto l'opportunità di essere ricevuta per un'audizione presso la Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati, che come sapete sta ascoltando diversi professionisti della salute in merito ai nuovi LEA.

Mi fa piacere, quindi, condividere con Voi gli argomenti che ho portato all'attenzione del legislatore.

Posso riassumere i temi sui quali mi sono soffermata nel corso dell'audizione, riconducendoli tutti a quattro macro-aree: equità; telemedicina; proposta di un tariffario basato sulla presa in carico e non sulle prestazioni; autocontrollo e protesica. Prima di entrare nel merito di questi argomenti, ci tengo a farvi sapere che come introduzione al mio discorso dinanzi alla Commissione, ho espresso la nostra soddisfazione per il lavoro di revisione dei LEA condotto sinora – un lavoro al quale AMD ha contribuito con diverse sollecitazioni nel corso degli ultimi due anni, e più recentemente con la proposta di revisione del tariffario e la ridefinizione di alcuni importanti DRG – ma ho anche aggiunto che non abbiamo avuto riscontri concreti sulle nostre proposte, e pertanto auspichiamo un maggior coinvolgimento delle Società Scientifiche.

Venendo al merito dei rilievi che ho avanzato ieri in Commissione, sono partita dalla sottolineatura del primo problema da affrontare a livello territoriale: quello dell'equità nell'accesso alle cure. A questo proposito, ho rimarcato che il Piano Nazionale del Diabete aveva ben definito la questione dell'equità negli obiettivi e nei percorsi, tra l'altro anticipando molti contenuti del recente Piano della Cronicità; ma tutto ciò nonostante l'accesso alle cure continua a

essere disomogeneo nelle diverse Regioni, e a volte nell'ambito della stessa Regione e persino nella stessa ASL. Ho quindi chiesto un intervento deciso, da parte del legislatore, affinché realizzi una distribuzione più equa delle risorse e delle prestazioni sul territorio nazionale, con un'offerta uniforme, rivolta senza distinzione a tutti i cittadini.

Mi sono poi soffermata sull'art. 13 del Decreto del Presidente del Consiglio che istituisce i nuovi LEA – “Erogazione di presidi per persone affette da patologia diabetica”. Ho sottolineato che le previsioni della norma e le sue modalità di attuazione – cioè la potestà delle regioni e delle province autonome di disciplinare modalità di accertamento del diritto alle prestazioni, e soprattutto modalità di fornitura dei prodotti e quantitativi massimi concedibili – contrastano con il nostro convincimento che l'automonitoraggio sia una terapia fondamentale per la Persona con Diabete, e quindi che il paziente abbia diritto ad accedere a una terapia personalizzata, prescritta e discussa con il Diabetologo nell'ambito uno specifico percorso di educazione strutturata, che è poi il vero nucleo del famoso “empowerment del paziente”, di cui tanto si parla nei convegni, ma che poi trova scarso riscontro nelle previsioni di legge. Pertanto, anche nell'ottica di attuare quanto consigliato dalle linee guida, mi sono permessa di rammentare che è necessario definire un criterio di erogazione semplice, con l'opportunità di differenziare il tipo di reflettometro più adatto per il singolo paziente.

Ho poi rimarcato che non siamo stati coinvolti nella definizione delle “Modalità di erogazione delle prestazioni di assistenza protesica e dei dispositivi medici monouso”, come invece previsto all'art. 18 dello schema di decreto per la definizione e aggiornamento dei LEA. L'articolo 1 stabilisce infatti che il piano riabilitativo-assistenziale individuale è formulato dal medico specialista in collaborazione con l'equipe

¹ Presidente AMD.

multidisciplinare sulla base delle esigenze espresse dall'assistito, e che il medico specialista deve essere in possesso di specifiche competenze per la prescrizione di protesi, ortesi e ausili tecnologici. Ho pertanto sottolineato con forza che noi riteniamo che il Diabetologo, componente fondamentale dell'equipe multidisciplinare per l'assistenza diabetologica, debba essere inserito tra gli specialisti abilitati alla prescrizione delle ortesi e degli ausili, e rientrare negli elenchi regionali o aziendali che le regioni predisporranno, affinché possa intervenire sia nelle fasi precoci sia nel trattamento a lungo termine di una complicanza molto invalidante quale il piede diabetico.

Venendo quindi alla questione delle tariffe, ho sottoposto alla Commissione l'esigenza di definire, sulla base del nuovo nomenclatore, percorsi specifici di cura che siano i nuovi riferimenti per la definizione delle tariffe, e che consentano quindi di abbandonare la rigida logica di prescrizione e rimborso delle singole prestazioni. Questo modello risponderrebbe in modo più puntuale alle esigenze di una "medicina dell'accompagnamento" e di una "medicina centrata sulla persona", riconosciute sia dal Piano Nazionale del diabete che dal Piano della Cronicità come modelli assistenziali più efficaci per la presa in carico della Cronicità, in grado di salvaguardare e proteggere il paziente nel lungo termine, prevenendo le acuzie e assicurando una vera responsabilizzazione dei Sanitari interessati.

Ho poi sottolineato che al giorno d'oggi non è più possibile ignorare le opportunità offerte dalla telemedicina, che purtroppo non è presente nei LEA proposti e che invece rappresenterebbe uno strumento di estrema utilità, soprattutto nei processi di cura che prevedono follow-up nel lungo periodo come il diabete. Ho quindi fatto richiesta che, a partire dalle prestazioni e procedure contenute nel decreto in discussione, si possano definire specifici percorsi diagnostici e terapeutici che ruotino attorno alla telemedicina, investendo della questione la Commissione stessa, per una revisione periodica dei LEA, e facendo affidamento, per questa trasformazione, anche sul progetto it.DRG. È evidente – e comunque è stata mia cura rimarcarlo – come questa proposta si inserisca

coerentemente anche nella logica di cui sopra, delle tariffe riparametrate sui percorsi di cura e non più sulle singole prestazioni. Infatti noi chiediamo di riconoscere e di introdurre un nuovo modello organico di presa in carico della Persona con Diabete – che per inciso distingue nettamente anche fra "visita diabetologica" e "visita endocrinologica" – e suggeriamo di riconoscere una tariffa onnicomprensiva a questo costo percorso/processo, che ovviamente include diverse prestazioni a fronte di diverse condizioni specifiche – per esempio il piede diabetico, il diabete in gravidanza, l'impianto di microinfusori – con il sottinteso che alcuni di questi servizi potrebbero essere erogati, e in modo più efficiente, in telemedicina o in teleassistenza.

Vi informo, per concludere, che abbiamo condiviso questi temi anche con Diabete Italia, i cui referenti sono stati convocati nei prossimi giorni dalla Commissione XII del Senato per un'audizione in tutto simile a quella sin qui descritta. Pertanto, oltre ai propri rilievi su temi di carattere socio-assistenziale, Diabete Italia consegnerà alla Commissione XII del Senato lo stesso documento, a firma di AMD, che ho avuto l'opportunità di affidare lunedì scorso alla Commissione XII della Camera dei Deputati. Tutti i membri del Parlamento, infatti, stanno esaminando il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri sui nuovi LEA per poter esprimere il proprio parere al Ministro delle Riforme Costituzionali, ed è quindi molto importante che i nostri suggerimenti – sulle questioni scientifiche e cliniche inerenti alla gestione del diabete – giungano al legislatore sia direttamente per nostro tramite, sia grazie al supporto di Diabete Italia.

Un particolare ringraziamento al Consigliere Nazionale e referente per i rapporti con questa Commissione – Amodio Botta – per il supporto di spessore nella preparazione della relazione e per la sua disponibilità e continua presenza.

Vi ringrazio dell'attenzione e ribadisco la mia totale disponibilità a ricevere ulteriori suggerimenti, da parte di tutti Voi, riguardo a nuovi temi da sottoporre al legislatore.

Un saluto cordiale.

"Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT2 inibitori

"Early combination therapy": SGLT2i news opportunities



F. Tuccinardi¹, A. Ceriello^{2,3}

francot@tiscali.it

RIASSUNTO

La combinazione precoce di più farmaci disponibili oggi per la cura del diabete mellito di tipo 2 (DM2) potrebbe essere utile non solo a correggere i difetti fisiopatologici multipli che intervengono nella patogenesi del DM2 ma ad ottenere maggiori vantaggi sia sul controllo glicemico sia in termini di riduzione delle complicanze. La metformina ha un ruolo essenziale come primo farmaco da introdurre nel trattamento ma appare sempre più chiara la validità di considerare un intervento farmacologico di più farmaci che agiscono con meccanismi differenti per sfruttare interessanti aspetti sinergici e complementarietà di azione fin dall'inizio del trattamento farmacologico. Gli SGLT2 inibitori (SGLT-2-I) sono una nuova classe di farmaci che riducono la glicemia inibendo il riassorbimento renale del glucosio e inducendo glicosuria. Questo meccanismo d'azione è unico ed è indipendente dalla funzione o dalla massa β -cellulare e per questo rappresenta una buona opzione di azione complementare in una terapia di combinazione da introdurre precocemente nella flow chart di trattamento.

Parole chiave Terapia combinata, Diabete mellito tipo 2, Trattamento precoce, SGLT2i.

SUMMARY

Early combination of currently available drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) could be useful not only to correct the multiple pa-

thophysiological defects involved in the pathogenesis of T2DM, but to obtain greater benefits both on glycemic control and in terms of reduction of complications. Metformin has an important role as the first medication to be introduced in the treatment, but it seems increasingly clear the validity of considering pharmacological intervention of several drugs that act by different mechanisms to exploit interesting synergies and complementary aspects of action from the start of drug treatment. The SGLT2 inhibitors (SGLT-2-I) are a new class of drugs that lower blood sugar by inhibiting the renal reabsorption of glucose and causing glycosuria. This mechanism of action is unique and independent of the function or the beta cell mass and this is a good option for complementary action in a combination therapy to be introduced early in the flow chart of treatment.

Key words Combination therapy, Diabetes mellitus type 2, Early treatment, SGLT2i.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una malattia a eziopatogenesi multifattoriale ed eterogenea legata ad una insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici e ad alterazioni della secrezione insulinica. Molti altri meccanismi intervengono nella patogenesi del DM2 come l'aumento della lipolisi, l'iper-glucagonemia, la ridotta risposta incretinica, l'aumentato riassorbimento renale del glucosio e l'insulino-resistenza a livello cerebrale⁽¹⁾. Non abbiamo oggi a disposizione un farmaco capace da solo di correggere tutti questi difetti patogenetici e quindi il trattamento dovrebbe prevedere l'uso di più farmaci, che con meccanismo d'azione diverso, agiscono sui vari fattori patogenetici al di là dell'obiettivo di riduzione della HbA1c. La combinazione di più farmaci

¹ UOC Diabetologia P.O. Formia.

² Coordinatore Progetto Diabete MultiMedica Milano.

³ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcellona.

che abbiamo oggi a disposizione per la cura del DMT2 potrebbe essere utile non solo a correggere i difetti fisiopatologici multipli, ma ad ottenere maggiori vantaggi sia sul controllo glicemico sia in termini di riduzione delle complicanze, in particolare le complicanze cardiovascolari. La mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici è molto più alta che nelle persone senza diabete e più del 68% della popolazione con diabete che ha superato i 65 anni muore di malattia cardiovascolare. La patogenesi della malattia cardiovascolare nel diabete risiede in molteplici aspetti alcuni dei quali ancora non noti e, in buona parte responsabili del rischio cardiovascolare residuo e, pertanto gli interventi che mirano a ridurre tale rischio devono prevedere un “approccio globale” alla malattia aterosclerotica che vada anche oltre al solo controllo glicemico o alla riduzione dei noti fattori di rischio^(2,3,4,5). Come chiaramente dimostrato dallo studio UKPDS, al momento della diagnosi la funzione beta-cellulare è già fortemente compromessa. Fermo restando il ruolo essenziale delle modifiche dello stile di vita e delle abitudini alimentari e l'indiscusso posizionamento della metformina come primo farmaco da introdurre nel trattamento, appare chiara la validità di considerare un intervento farmacologico molto più vicino alla diagnosi e attraverso l'utilizzo di farmaci che agiscono con meccanismi differenti per sfruttare interessanti aspetti sinergici e complementarietà di azione fin dall'inizio del trattamento farmacologico. È preoccupante il dato che ancora tra il 40 e il 60% dei pazienti diabetici in trattamento non raggiungono il target di controllo glicemico. Nello studio Panorama (NCT00916513)⁽⁶⁾, una post-hoc analisi condotta in 9 paesi europei, su 5817 pazienti diabetici, di età media 65 anni, e durata di malattia in media di 8 anni, viene evidenziato chiaramente che il 37,4% di tale popolazione presenta una HbA1c >7% e che la difficoltà di raggiungimento del target glicemico cresce al crescere della complessità del trattamento. Un ritardo di 1 anno nell'intensificazione della terapia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari di circa il 60%⁽⁷⁾. L'intensificazione del trattamento con farmaci ipoglicemizzanti disponibili in passato era spesso limitata dal possibile incremento di rischio ipoglicemico e di peso corporeo il che tendeva a giustificare, sebbene solo in parte l'inerzia terapeutica. I nuovi farmaci ipoglicemizzanti della classe delle Incretine, (inibitori della DPP4 o DPP-4-I) e GLP1-agonisti recettoriali o GLP1-AR) nonché quelli della classe dei Glicosurici (inibitori dei trasportatori sodio-glucosio o SGLT-2-I) hanno il vantaggio di non indurre ipoglicemie se non in associazione con farmaci quali le sulfaniluree e la insulina, per il rischio

ipoglicemico intrinseco di queste ultime, e di essere neutri o vantaggiosi su peso corporeo. Vi si associano inoltre interessanti aspetti ancillari che meritano la giusta attenzione. La terapia di combinazione iniziale della Metformina con Glitazonici, Sulfaniluree, DPP-4-I o SGLT-2-I rispetto alla Metformina in monoterapia indica un importante vantaggio nel periodo di follow up di 6 mesi (mediana) in una metanalisi di 15 Trial Clinici Randomizzati, per un totale di 6693 pazienti con valore medio di HbA1c al basale tra 7.2-9.9%, e una durata media del diabete di 1.6-4.1anni⁽⁸⁾. Questo dato spinge a considerare la possibilità di un approccio intensivo fin dalle fasi iniziali di malattia.

Gli algoritmi AMD per la personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2, già nell'edizione aggiornata del 2014, prevedevano l'impiego degli inibitori dell'SGLT2, sia in monoterapia (nei pazienti intolleranti alla metformina) sia come terapia di associazione nelle situazioni di iperglicemia a digiuno che post-prandiale. Non è invece contemplato l'utilizzo delle gliflozine nell'algoritmo dedicato ai soggetti con insufficienza renale e in quello per la gestione del paziente fragile, definito sulla base di criteri di fragilità complessiva (decadimento cognitivo, importante impedimento funzionale, allettamento, storia di comorbilità invalidanti)⁽⁹⁾.

SGLT-2-I: NUOVE EVIDENZE

Gli SGLT-2-I, sono una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti che ha dimostrato la capacità di intervenire sul profilo di rischio cardiovascolare del paziente in quanto, oltre a ridurre la glicemia, contribuiscono anche a ridurre peso corporeo e pressione arteriosa^(9,10).

Il meccanismo d'azione degli SGLT-2-I è il blocco del riassorbimento del glucosio nei tubuli renali e quindi la sua eliminazione per via urinaria. L'aspetto interessante del meccanismo d'azione di questi farmaci è che l'effetto sulla riduzione della glicemia è indipendente sia dalla secrezione che dalla azione insulinica. Questo rappresenta quindi un meccanismo d'azione diverso da tutti i farmaci che abbiamo a disposizione per il diabete e una buona opzione di azione complementare in una terapia di combinazione, anche perché per il loro meccanismo d'azione insulinico indipendente sono efficaci anche nei pazienti con ridotta funzione beta cellulare.

L'effetto clinico degli SGLT-2-I è quello di indurre una riduzione dei livelli plasmatici di glucosio, senza però scendere al di sotto dei limiti che possono indurre ipoglicemia. I meccanismi che contribuiscono a questo ridotto rischio ipoglicemico non sono

stati del tutto chiariti e potrebbero comprendere vari fattori:

- inibizione incompleta di SGLT2 nel tubulo renale prossimale;
- mancato blocco di SGLT1 nel tubulo renale prossimale, con la conseguenza che una certa quota di riassorbimento del glucosio continua a essere operativa, prevenendo l'insorgenza di ipoglicemie;
- effetto ipoglicemizzante glicemia-dipendente, che risulta di entità minore in condizioni di maggiore compenso glicemico.
- aumento dei livelli di glucagone.

In riferimento a questo ultimo aspetto, uno studio recente ha dimostrato che i cotrasportatori SGLT2 sono localizzati anche a livello delle cellule alfa pancreatiche (ma non delle cellule beta) e possono essere inibiti dagli SGLT-2-I, suggerendo un effetto diretto di questi farmaci nel liberare glucagone, mimando in pratica una condizione di ipoglicemia⁽¹¹⁾.

L'esperienza clinica dimostra che questi farmaci inducono una percentuale di episodi ipoglicemici molto bassa, comparabile a quella osservata con i DPP-4-I e significativamente minore di quella associata all'uso di sulfaniluree. A 4 anni gli episodi di ipoglicemie riportate con dapagliflozin nel confronto verso gli ipozide sono stati del 5,4% contro 51,5%⁽¹²⁾.

I trials clinici con farmaci di questa classe, dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin hanno mostrato la loro efficacia, clinicamente significativa su HbA1c, Glicemia a digiuno, peso corporeo e pressione arteriosa oltre che sicurezza e tollerabilità sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti ipoglicemizzanti, inclusa metformina, Sulfaniluree, Glitazonici, DPP-4-I e Insulina. Sono stati riportati per tutti gli SGLT-2-I episodi in genere lievi e non ricorrenti di infezioni genitali e urinare.

Nell'EMPA-REG OUTCOME trial⁽¹³⁾, il trattamento con empagliflozin in pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare, aggiunto allo *Standard of Care*, in confronto alla terapia convenzionale, ha dimostrato una riduzione superiore e significativa (-14% - p:0,03) del rischio cardiovascolare calcolata sull'endpoint primario composito 3P-MACE (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale) con un HR:0,86 VS placebo. Scomponendo l'endpoint empagliflozin (nei due dosaggi) ha dimostrato una riduzione del 38% della mortalità cardiaca (HR: 0,62 - significativa p<0,001), una riduzione di IM non fatale (HR:0,87 - non significativo P:0,2) e un trend negativo per l'ictus non fatale (HR:1,24- non significativo con P:0,1). Tra gli endpoint secondari, empagliflozin (nei due dosaggi) ha dimostrato una riduzione del 32% della mortalità per qualsiasi causa (HR:0,68 - si-

gnificativa p<0,0001) ed una riduzione del 35% di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR: 0,65 - significativa p:0,001). Una ampia meta-analisi che raccoglie i dati provenienti da 21 trial clinici (5 di fase IIb della durata 12-24 settimane e 16 di fase III della durata fino a 208 settimane) con l'obiettivo di caratterizzare il profilo di sicurezza cardiovascolare del dapagliflozin ha mostrato minore numero di MACE + angina instabile (MACE cosiddetto a 4 punti) e MACE a 3 punti (non comprensivo della angina instabile) e benefici in tutti gli eventi cardiovascolari, tra cui, in particolare, minore ospedalizzazione per insufficienza cardiaca⁽¹⁴⁾.

Una recente metanalisi condotta sui dati di sicurezza cardiovascolare degli SGLT-2-I indica una netta protezione da parte degli SGLT-2-I nei confronti degli outcome cardiovascolari e della mortalità, suggerendo che tale vantaggio potrebbe essere riferibile ad un "effetto di classe"⁽¹⁵⁾.

La rapidità con cui si manifesta la eclatante protezione cardiovascolare nello studio EMPA-REG ha acceso un'ampia discussione sui possibili meccanismi implicati. Tra le ipotesi avanzate un ruolo potrebbe essere attribuito all'aumento del glucagone indotto dagli SGLT-2-I^(16,17,18). Merovici⁽¹⁹⁾ evidenzia che, con dapagliflozin, contestualmente alla presenza di glicosuria aumenta la produzione epatica del glucosio, che rappresenta anche un effetto della migliorata sensibilità muscolare all'insulina. Questi effetti si associano ad un aumento di circa il 23% del rapporto glucagone/insulina con dapagliflozin. Simili evidenze si sono ottenute con empagliflozin dal gruppo di Ferrannini⁽²⁰⁾

È stata considerata l'ipotesi che complessivamente, l'organismo sembra percepire l'azione dei SGLT2i come una restrizione calorica acuta, mettendo in atto una serie di meccanismi adattativi metabolici simili, anche se non identici, a quelli attuati in una condizione di digiuno e che in definitiva potrebbero essere vantaggiosi, ancor di più nella combinazione degli SGLT-2-I con i farmaci incretinici⁽²¹⁾

Altra ipotesi avanzata è quella secondo cui gli SGLT-2-I favorirebbero il *beta-idrossibutirrato* come metabolita alternativo a Glucosio e FFA per il rene e per il cuore e substrato vantaggioso in termini di quota energetica, ricavata⁽²²⁾.

È stata segnalata la possibilità che gli SGLT-2-I, possano associarsi ad un aumentato rischio di chetoacidosi "Euglycemica"⁽²³⁾, cioè con glicemia plasmatica <250 mg/d che, come tale, si rende difficile da diagnosticare. Fattori identificati in alcuni report come aventi potenzialmente innescato la chetoacidosi includevano condizioni di stress acuto come ad

esempio infezioni, gastroenterite, influenza, o traumi o interventi chirurgici e/o condizioni di ridotto introito calorico o ridotta assunzione di liquidi o improvvisa riduzione delle dosi di insulina e utilizzo in diabetici di tipo 1 per i quali al momento l'utilizzo è fuori indicazione in attesa di trial clinici in corso.

Tale fenomeno è risultato eccezionale nello studio EMPA-REG.

Lo studio EMPAREG-CKD⁽²⁴⁾, una sottoanalisi dell'EMPA-REG, ha evidenziato anche effetti eclatanti nefroprotettivi della inibizione dei trasportatori SGLT2, su 2 endpoint renali compositi "hard" che comprendevano la comparsa ex novo di macroalbuminuria e l'entrata in dialisi. Al baseline il 26% dei pazienti avevano un GFR <60 e il 29% erano microalbuminurici e per la maggior parte trattati con ACE inibitori e statine. La riduzione dell'endpoint composito si osserva con un HR di 0.61 già evidente a 3 mesi di trattamento. Heerspink in una post-hoc analisi su studi con dapagliflozin condotti fino a 12 settimane⁽²⁵⁾ ha osservato riduzione della microalbuminuria del 45% già alla 4 settimana di trattamento. Fioretto et al⁽²⁶⁾, in una analisi post-hoc dei dati tratti da trials clinici con dapagliflozin a due anni evidenzia una riduzione della microalbuminuria aggiustate placebo, sesso, pressione arteriosa, HbA1c, eGFR e acido urico del 50% in pz DMT2 con CDK3 e albuminuria. Gli studi DECLARE, CANVAS e DERIVE (ref: Clinical Trial.gov) chiariranno se questi benefici in termini di cardio e nefroprotezione promessi dagli SGLT-2-I si confermeranno anche in prevenzione primaria.

Prenderemo in considerazione il razionale che supporta la combinazione degli SGLT-2-I ad altri farmaci ipoglicemizzanti, soprattutto nell'ottica di un loro posizionamento in fase precoce di malattia.

COMBINAZIONE DI SGLT-2-I

E METFORMINA

Razionale ed evidenze

Nei soggetti in cui occorre aggiungere un secondo farmaco ipoglicemizzante per insufficiente efficacia o intolleranza alla metformina, gli SGLT-2-I possono rappresentare una valida opzione terapeutica⁽²⁷⁾. Grazie alla loro azione insulino-indipendente, le gliflozine possono trovare un forte razionale nei soggetti con funzione beta-cellulare compromessa, su cui agiscono positivamente grazie alla riduzione della glucotossicità, mentre presentano un effetto sinergico con metformina nella riduzione dell'insulino-resistenza. La metformina ha ottimi effetti su produzione epatica di glucosio e di insulinosensibi-

lizzazione, e di recente si è visto anche che essa aumenta il rilascio del GLP1 e la sensibilità delle cellule beta alla stimolazione da parte del GLP1 nativo. Si può immaginare che la metformina in combinazione con SGLT-2-I possa controbilanciare la produzione epatica di glucosio indotta dall'SGLT2 senza ridurre la glicosuria. Evidenza clinica di quale impatto questa associazione potrebbe avere nel tempo in termini di efficacia si può dedurre dallo studio di Nauck a 4 anni¹⁹. In questo studio, quello di maggiore durata condotto con un SGLT-2-I, in cui si comparava un braccio di trattamento con dapagliflozin in associazione alla metformina verso un braccio di trattamento con glipizide e metformina, il mantenimento nel lungo termine del compenso glicemico, confermato da un minore coefficiente di fallimento della terapia, si accompagnava alla persistenza del mantenimento del calo ponderale e della riduzione pressoria. A proposito di terapia combinata da subito SGLT-2-I e metformina sono disponibili in combinazione fissa e questo fornisce ai pazienti un regime terapeutico più semplice aumentando l'aderenza terapeutica e migliorando il controllo glicemico⁽²⁸⁾.

Gli effetti di metformina e SGLT-2-I sul rapporto insulina/glucagone sono simili a quelli osservati con la restrizione calorica. Così, situazioni cliniche che richiedono il mimare una condizione di restrizione calorica (es diabetità) possono beneficiare maggiormente di questa associazione⁽²⁹⁾.

COMBINAZIONE DI SGLT-2-I

E DPP-4-I

Razionale ed evidenze

La combinazione tra SGLT-2-I e DPP-4-I è particolarmente interessante proprio per il meccanismo d'azione dei due farmaci. I DPP-4-I bloccando l'enzima DPP4 aumentano il livello circolante del GLP1 nativo che stimola la secrezione di insulina e la soppressione di glucagone.

L'uso degli SGLT-2-I si associa ad una aumentata produzione epatica di glucosio (EGP) dovuta ad un aumento della produzione del glucagone in risposta alla glicosuria da essi provocata.

L'aumento della secrezione di glucagone può essere contrastato dalla combinazione di SGLT-2-I e DPP-4-I ottenendo un effetto sinergico dei due farmaci con una maggiore riduzione della HbA1c rispetto all'uso dei farmaci singolarmente.

L'associazione a saxagliptin e dapagliflozin a metformina è stata studiata in tre studi che hanno valutato

sia l'approccio di combinazione precoce che sequenziale^(30,31,32)

Rosenstock ha esaminato questa opportunità terapeutica in uno studio condotto su 534 pazienti con HbA1c media al baseline di 8,93% al fallimento da metformina confrontando la combinazione di saxagliptin (5 mg) e dapagliflozin (10mg) in associazione a metformina verso solo saxagliptin o solo dapagliflozin, sempre in associazione a metformina.

L'endpoint primario di riduzione della glicata a 24 settimane è risultato di -1,47% contro -0,88%, e contro -1,20 % rispettivamente. Come atteso il dapagliflozin da solo o in combinazione con saxagliptin ha prodotto un calo ponderale di 2-3 kg e una riduzione pressoria di 2-4 mmHg mentre il saxagliptin da solo non ebbe effetti su peso corporeo e pressione arteriosa

Il risultato più impattante è la percentuale di pazienti che con la associazione di saxagliptin e dapagliflozin a metformina raggiunge il target di glicata < 7% che è del 41,4 %, cioè del 20% superiore rispetto a quanto riescono a fare i monocomponenti (e che sono 18,3 % e 22,2 % rispettivamente, nei due bracci di controllo). Tale dato non sembra il risultato di un semplice effetto additivo tra saxagliptin e dapagliflozin

Guardando ai dati di efficacia di in base al range di glicata la migliore performance si ha tra l'8 ed il 9% di HbA1c dove le due molecole sembrano esprimere il massimo della sinergia (saxa/dapa riduzione HbA1c di -1,17% vs -0,51 saxa vs -0,84 dapa). Il dato che si evince è che una differenza di 2,5% di glicata al baseline (tra 7,5% a 10%) ha portato ad osservare un incremento sulla efficacia di riduzione di glicata osservata, attribuibile all'SGLT2i, di circa 4 volte laddove la quota di riduzione di glicata attribuibile al DPP-4-I incrementa solo di 2 volte.

Questa osservazione è clinicamente rilevante in quanto dimostra che gli SGLT-2-I avrebbero un vantaggio nell'abbassare la glicata rispetto ai DPP-4-I soprattutto nei soggetti con livelli di esordio di glicata elevati >9%.

La combinazione in dose fissa dell'inibitore dell'SGLT2 empagliflozin e l'inibitore della DPP-4 linagliptin ha dimostrato un'efficacia nella riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) e significativamente superiore rispetto a quella di entrambi gli agenti presi singolarmente in uno studio di fase III di 52 settimane su pazienti adulti con diabete di tipo 2, sia in cura con metformina sia naïve al trattamento^(33,34). Inoltre, la combinazione dei due inibitori si è dimostrata ben tollerata e con un profilo di sicurezza complessivamente simile ai profili già noti in tutti i suddetti studi. È interessante anche notare che le

infezioni genitali attribuibili all'uso degli SGLT-2-I, nell'associazione di SGLT-2-I e DPP-4-I risultano minori.

COMBINAZIONE DI SGLT-2-I

E PIOGLITAZIONE

Razionale ed evidenze

Il pioglitazone nello studio PROACTIVE nell'endpoint principale secondario (mortalità cardiovascolare, infarto non fatale, stroke) ha ridotto in modo significativo il MACE (HR 0.84, p 0,027) riducendo sia l'infarto del miocardio (HR 0.53, p 0.008) sia lo stroke (HR 0.72, p 0.045). Nello studio EMPA-REG empagliflozin ha dimostrato la riduzione significativa del MACE (HR 0.86, p 0.04) senza ridurre in modo significativo l'infarto non fatale (p 0.22) e con un non significativo incremento dello stroke (1.24). Quindi l'uso di questi farmaci negli studi ha ridotto il MACE ma in modo diverso e cioè con il pioglitazone si è avuto una modesta riduzione della mortalità cardiovascolare ma una significativa riduzione dell'IMA e dello stroke mentre con gli SGLT2 inibitori si evidenzia una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare, come si evidenzia nell'EMPA-REG dalla precoce separazione delle curve di Kaplan - Meier già nei primi mesi di trattamento sebbene non si evidenzi un effetto anti aterosclerotico sull'IMA e si osserva un aumento non significativo dello stroke.

Gli effetti sul rischio CV già a breve termine con SGLT-2-I, molto probabilmente emodinamici, e gli effetti antiaterosclerotici dei glitazonici rendono la loro associazione molto interessante per la prevenzione nel breve e lungo termine della mortalità cardiovascolare.

Proprio alla luce di questi dati che sottendono un diverso meccanismo d'azione dei due farmaci sulla riduzione del rischio cardiovascolare la loro combinazione potrebbe ulteriormente migliorare gli effetti sulla riduzione del rischio cardiovascolare, ed inoltre, altro aspetto importante, l'effetto della diuresi osmotica degli SGLT-2-I potrebbe ridurre il rischio di scompenso cardiaco legato all'uso di pioglitazone. Inoltre l'uso del pioglitazone può causare aumento di peso e ritenzione idrica mentre gli SGLT-2-I causando glicosuria riducono il peso e la ritenzione idrica. Diversi studi hanno esaminato l'effetto della combinazione di un SGLT-2-I con pioglitazone,^(35,36,37)

Nello studio di Kovacs 35 è stata valutata l'aggiunta di empagliflozin (10 e 25mg / die) rispetto al placebo per 76 settimane a pioglitazone in 498 pazienti

con diabete di tipo 2. L'HbA1c è diminuita di 0,61 e il 0,7%, il peso è diminuito di 1,5 e 1,2 kg, e la pressione sistolica / diastolica è diminuita di 3/2 millimetri Hg nel empagliflozin 10 e 25mg / die gruppi, rispettivamente.

COMBINAZIONE SGLT-2-I E INSULINA

Razionale ed evidenze

Il razionale dell'associazione SGLT-2-I ed insulina è legato al profilo favorevole di questi farmaci sui due problemi principali legati al trattamento insulinico e cioè il rischio di ipoglicemie e l'aumento di peso. L'aggiunta all'insulina di un SGLT-2-I ha portato, nei vari studi, a un miglioramento del profilo glicemico e dell'HbA1c, e ad una riduzione del peso e della pressione arteriosa e del dosaggio di insulina, con una riduzione significativa già nei primi mesi di trattamento. Infine, occorre citare l'importante aspetto della riduzione della dose di insulina quando viene associato un SGLT2i. La riduzione del dosaggio insulinico deve essere attuata dopo alcune settimane dall'aggiunta dell' SGLT-2-I e avvenire gradualmente, iniziando dall'insulina prandiale e, in un secondo tempo, agendo su quella basale.

Nello studio di Rosenstock⁽³⁸⁾ pazienti con una HbA1c media al basale di 8.3% in terapia con MDI più metformina e con una dose di 92U/die di insulina venivano randomizzati con empagliflozin 10mg, empagliflozin 25mg o placebo. End point primario era la variazione della HbA1c dal basale a 18 settimane ed end point secondari erano i cambiamenti dal basale della dose di insulina, del peso e della HbA1c a 52 settimane.

A 18 settimane si ha una riduzione significativa della HbA1c nei gruppi a trattamento con empagliflozin vs il gruppo placebo (entrambi $p < 0.001$). A 52 settimane un valore di HbA1c $< 7\%$ viene raggiunto in percentuale maggiore nei gruppi a trattamento con empagliflozin rispetto a placebo ($p < 0.01$ per entrambi). Inoltre nei gruppi in trattamento con empagliflozin si ha una riduzione delle dosi di insulina da -9 a -11 U/die e si riduce il peso da -2,4 -2,5 kg rispetto a placebo ($P < 0.01$).

Nello studio di Wilding JP et al.⁽³⁹⁾ si valutava la variazione di HbA1c, la dose di insulina e il peso dopo l'aggiunta di dapagliflozin a diversi dosaggi in pazienti in trattamento con insulina. Dopo 104 settimane nel gruppo a dapagliflozin migliora il controllo metabolico senza necessità di aumentare la quantità di insulina e si riduce il peso corporeo rispetto al gruppo placebo. Alla fine delle 48 settimane di studio, si è

verificata una differenza significativa ($p < 0,001$) tra i gruppi con un risparmio di 11,25 UI/die in favore del gruppo in trattamento con dapagliflozin con una differenza finale a 104 settimane di 19,2 UI/die ($p < 0,0001$) risparmiate grazie al trattamento con dapagliflozin.

COMBINAZIONE SGLT-2-I E GLP-1 RA

Razionale ed evidenze

I GLP1-AR agiscono stimolando la secrezione pancreatica di insulina e sopprimendo la secrezione di glucagone tutto questo con un meccanismo glucosio-dipendente. La loro azione però si traduce anche in un ritardo dello svuotamento gastrico e in una riduzione dell'appetito⁽⁴⁰⁾. Gli SGLT-2-I sono farmaci capaci di ridurre la glicemia ma hanno dimostrato anche la capacità di ridurre il peso e la pressione arteriosa. Inoltre come detto per i DPP-4-I e i GLP1-AR causano la soppressione di glucagone mentre l'uso degli SGLT-2-I si associa con un aumento della produzione del glucagone.

La combinazione di GLP-1 RA e SGLT-2-I può dare un effetto additivo sia sulla riduzione della glicemia che sulla riduzione del peso.

In un piccolo studio osservazionale retrospettivo Louse Curtis et al⁽⁴¹⁾, sono andati a valutare gli effetti sulla riduzione della HbA1c e del peso i pazienti in terapia di combinazione con l'SGLT-2-I (dapagliflozin) e diversi GLP1-AR. La terapia di associazione ha ridotto in modo significativo la HbA1c (25.5mmol/mol vs 8mmol/mol; $p < 0.05$) a 20 settimane; questo effetto veniva mantenuto a 48 settimane. Si aveva un ulteriore perdita di peso nel 58% dei pazienti in terapia di associazione con GLP1-AR con SGLT-2-I rispetto alla sola terapia di associazione con GLP1-AR a 48 settimane.

McGovern et al.⁽⁴²⁾ hanno studiato gli effetti dell'aggiunta di dapagliflozin a diversi regimi di trattamento che includevano GLP1-AR in 40 pazienti con DMt2 confrontati con 48 pazienti con DMt2 che invece ricevevano dapagliflozin non in combinazione con GLP1-AR dimostrando dopo 154 giorni un vantaggio sul calo ponderale (-2.8kg con la combinazione verso -1.4kg quando l'SGLT-2-I veniva aggiunto da solo) a parità di raggiungimento del compenso glicemico. Le aspettative riguardo questa proposta associazione sono forti. L'unico studio attualmente in corso che valuta l'associazione di un SGLT-2-I, è lo studio denominato DURATION-8 (dapagliflozin, con un GLP1-AR, l'exenatide settimanale) e dati preliminari verranno resi pubblici al prossimo congresso dell'EASD⁽⁴³⁾.

COMBINAZIONE SGLT-2-I

E SULFANILUREE

Razionale ed evidenze

Il razionale fisiopatologico della associazione SGLT-2 e sulfoniluree, è che l'aggiunta di un farmaco antidiabetico con meccanismo glicosurico, e quindi insulino-indipendente, ad una terapia insulino-sensibilizzante e insulino-segretagoga, comporta un beneficio aggiuntivo sul controllo glicometabolico, mantenendo un rapporto rischio/beneficio favorevole. In aggiunta a metformina e sulfanilurea, dapagliflozin⁽⁴⁴⁾, rispetto al placebo, ha migliorato in maniera significativa il controllo glicemico (HbA1c e glicemia a digiuno) e ha ridotto il peso corporeo. Consistentemente con l'effetto diuretico noto di dapagliflozin, la pressione sistolica si è anche ridotta con dapagliflozin, rispetto al placebo. Il diabete mellito di tipo 2 è associato ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare, e la riduzione di peso e di pressione arteriosa associate al trattamento con un SGLT-2-I potrebbero apportare benefici cardiovascolari significativi per i pazienti con diabete di tipo 2 non controllato con il regime ipoglicemizzante in uso.

CONCLUSIONI

L'approccio terapeutico attuale al DMT2 è un approccio a "stepwise" cioè si inizia con la modifica dello stile di vita poi con farmaco titolato sino alla massima dose tollerata e se questo "fallisce" si aggiunge volta per volta un altro farmaco. La grande maggioranza (se non la totalità) delle linee guida raccomanda l'uso della metformina come primo farmaco per la terapia del DMT2 e solo al fallimento di questa indicano la possibilità di aggiungere un secondo farmaco. Dallo studio UKPDS emerge con chiarezza che la monoterapia, indipendentemente dal tipo di intervento, è destinata a fallire in tempi brevi mentre una terapia di combinazione dell'inizio del trattamento del DMT2 permetterebbe di effettuare un trattamento di tipo patogenetico tale da produrre un risultato di maggiore efficacia sul controllo glicemico e più duraturo nel tempo. È noto che i pazienti con DMT2 necessitano di due o più farmaci per raggiungere e mantenere l'obiettivo glicemico. Diversi studi hanno dimostrato i benefici con l'uso di associazione precoce di più farmaci con meccanismo d'azione complementare.

Gli SGLT2 inibitori sono una nuova classe di farmaci che riducono la glicemia inibendo il riassorbimento renale del glucosio e inducendo glicosuria. Questo

meccanismo d'azione è unico ed è indipendente dalla funzione o dalla massa beta cellulare e per questo rappresenta una buona opzione di azione complementare in una terapia di combinazione.

In conclusione gli SGLT2 inibitori per il loro meccanismo d'azione e la rapidità di effetto sulla riduzione della glicemia sono farmaci che dovrebbero essere utilizzati in combinazione "da subito" perché assicurano una maggiore efficacia ipoglicemizzante rispetto ai singoli farmaci con un basso rischio di ipoglicemia, con riduzione del peso e con effetti nefro e cardioprotettivi.

BIBLIOGRAFIA

1. De Fronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58:773-95, 2009.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 364:829-41, 2011.
3. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 38(Suppl):S49-57, 2015.
4. Bailey CJ, Aschner P, Del Prato S, LaSalle J et al. Individualized glycaemic targets and pharmacotherapy in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 10: 397-409, 2013;
5. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study *Clin Endocrinol (Oxf)* 80:47-56, 2014.
6. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14:100, 2015.
7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 16:410-7, 2014.
8. M.Gallo. Terapia personalizzata del diabete di tipo 2: razionale d'impiego degli SGLT2 inibitori. *Il Giornale di AMD* 18(S2): S42-S45, 2015.
9. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 8:1335-80, 2014.
10. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:262-74, 2013.
11. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 21:512-7, 2015.
12. S. Del Prato, M. Nauck, S. Durán-García, L. Maffei, K. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17:6, 2015.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.

14. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular Effects of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Different Risk Categories: A Meta-Analysis. *Cardiovascular Diabetology* 15:37, 2016.
15. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:411-9, 2016.
16. Scherthner G, Scherthner-Reiter MH, Scherthner GH. EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 38:1288-98, 2016.
17. Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications, *Cardiovasc Diabetol* 15:85, 2016.
18. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:929-930, 2015.
19. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124:509-14, 2014.
20. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S et al. Metabolic response to sodium-glucose co transporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124:499-508, 2014.
21. Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Obes Metab* 18:125-34, 2016.
22. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardioresenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 39:1115-22, 2016.
23. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2849-52, 2015.
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 14, 2016.
25. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA et al. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab* 18:590-7, 2016.
26. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia* 59:2036-9, 2016.
27. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 309:F889-900, 2015.
28. Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, et al. Medication nonadherence in diabetes longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement. *Diabetes Care* 35:2533-2539, 2012.
29. Kalra S, Gupta Y. The Insulin:Glucagon Ratio and the Choice of Glucose-Lowering Drugs. *Diabetes Therapy* 7:1-9. doi:10.1007/s13300-016-0160-4, 2016.
30. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care* 38:376-383, 2015.
31. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 38:2009-17, 2015.
32. Matthaai S, Catrinou D, Celiński A, Ekholm E et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2. *Diabetes Care* 38:2018-24, 2015.
33. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 38:394-402, 2015.
34. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 38:384-93, 2015.
35. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L et al. Empagliflozin as add-on therapy to pioglitazone with or without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 37:1773-1778, 2015.
36. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 16:467-477, 2014.
37. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 35:1473-8, 2012.
38. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G et al. Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 37:1815-1823, 2014.
39. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 16:124-36, 2014.
40. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344:d7771, 2012.
41. Curtis L, Humayun MA, Walker J, Hampton K et al. Addition of SGLT2 inhibitor to GLP-1 agonist therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal glycaemic control. *Practical Diabetes* 33:4, 2016.
42. McGovern A, et al. Dapagliflozin: clinical practice compared with pre-registration trial data. *Br J Diabetes Vasc Dis* 14:138-43, 2014.
43. DURATION 8: NCT02229396 on clinical trial.gov accessed 1 September 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02229396?show_locs=Y#locn, 2016.
44. Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17:1075-84, 2015.

Health literacy in diabetologia: un tassello chiave nel puzzle educativo

Health literacy in diabetology: a key piece in the educational puzzle



A.M. Scarpitta¹, V. Mastrilli², E. Manicardi³, M. Lastretti⁴,
R. Giordano⁴, S. Bonfadini⁵, A. Chiavetta⁶, P. Di Bernardino⁷,
A. Ercoli⁸, C. Lambiase⁹, S. Leotta¹⁰, V. Minardi¹¹,
L. Spizzichino², N. Visalli⁴

mariantonietta.scarpitta@gmail.com

RIASSUNTO

Per Health Literacy (HL) (alfabetizzazione sanitaria) si intende “il grado con cui gli individui hanno la capacità di ottenere, elaborare e comprendere le informazioni sanitarie di base e usufruire dei servizi necessari per rendere adeguate le decisioni di salute”. Il paziente con una buona HL dovrebbe essere dunque in grado di leggere, decodificare, elaborare informazioni relative alla propria salute. È questo il processo di engagement del paziente, inteso come capacità di coinvolgimento attivo della persona, nelle diverse fasi del percorso di cura. L’engagement, identificando la relazione del paziente nel sistema sanitario, è rafforzato dal livello di conoscenza della malattia (health literacy) e dalla sua gestione (empowerment).

In Diabetologia l’HL è estremamente utile nella prevenzione della malattia e delle sue complicanze, poiché comprendere l’importanza dei fattori di rischio per la salute e migliorare lo stile di vita, costituisce un punto fondamentale nella corretta gestione della malattia. L’HL può essere, quindi, una risorsa chia-

ve per migliorare l’empowerment delle persone sia a livello personale, sia all’interno dell’organizzazione sanitaria globale. Possiamo considerare la *conoscenza dell’emoglobina glicosilata (HbA1c)*, come un indicatore di HL, soprattutto se lo confrontiamo con i gruppi di pazienti seguiti da un Centro Diabetologico (CD), dal Medico di Medicina generale (MMG) o da nessuno. Il 79,5% dei diabetici seguiti da un CD conosce cos’è l’HbA1c vs il 58,3% dei diabetici seguiti dal MMG; meno della metà dei diabetici seguita da nessuno conosce questo indicatore (PASSI 2012-15). Formare gli operatori sanitari del team diabetologico, potenziare il rapporto medico-paziente utilizzando una comunicazione semplificata, alfabetizzare il paziente e coinvolgerlo nell’autogestione del diabete è fondamentale per combattere la bassa aderenza alla terapia. In conclusione, migliorare la HL del paziente è un passo preliminare al coinvolgimento della persona con diabete per la gestione della sua patologia.

Parole chiave Health Literacy, Alfabetizzazione sanitaria, Educazione terapeutica, Engagement, Empowerment.

1 U.O.C. di Diabetologia e Malattie del Ricambio – P.O. Paolo Borsellino – Marsala.

2 Ministero della Salute, DGPrev-Ufficio VIII.

3 Diabetologia AUSL RE.

4 UOC Diabetologia e Dietologia – Osp. S. Spirito – Roma.

5 UO Diabetologia ASST Spedali Civili Brescia.

6 UOC Diabetologia Ospedale Cannizzaro – Catania.

7 Dipartimento Medicina Interna ASL Pescara.

8 Centro Studi Comeaformed (Comea Formazione Medici) – Udine.

9 ASL Salerno CAD DS 67 Mercato S Severino.

10 UOC Dietologia e Diabetologia – Osp. S. Pertini – Roma.

11 Istituto Superiore di Sanità “Gruppo Tecnico PASSI” – CNESPS.

SUMMARY

Health Literacy (HL) is defined as “the level necessary to have the capacity to obtain, process and understand basic health information and to use the instruments to make appropriate health decisions.” Patient with good HL should be able to read, decode and process informations related to his own health. Patient engagement process is defined as the person’s active involvement at different stages of the treatment process. The engagement identifies patient relationship in the health system. It is reinfor-

ced by the level of knowledge of the disease (health literacy) and its management (empowerment).

HL, in Diabetes, is extremely useful for the prevention of the disease and its complications. It helps in focusing on of the importance of risk factors for health and improve the lifestyles. It is also a key points in the correct management of the disease.

HL might be the key resource to improve people's empowerment both-on a personal level and for Health Systems. We considered the knowledge glycosylated hemoglobin (HbA1c), as an indicator of HL, in three groups of patients: the first treated by a diabetes center (DC), the second by a general practitioner (GP), the third by no one.

Results show that 79.5% diabetics treated by a DC knows HbA1c, while only 58.3% diabetics treated by the GP and less than half of diabetics treated by no one knows this indicator (PASSI 2012-15).

The low adherence to therapy can be contrasted by health workers' training in the health care team, to reinforce the doctor-patient relationship by using a simplified communication, to alphabetize and to involve the patient in self-management of diabetes. In conclusion, the improvement of patient HL is a preliminary step to the involvement of the person with diabetes to manage his disease.

Key words Health Literacy, Therapeutic education, Engagement, Empowerment.

PREMESSA

Le malattie croniche costituiscono una delle sfide sanitarie più importanti del nostro contesto storico e degli anni a venire.

La crescente richiesta costringe i sistemi sanitari di tutto il mondo a mettere in atto nuove strategie organizzative che possano assicurare una migliore assistenza clinica, ma al tempo stesso, metodologie educative che garantiscano la corretta aderenza del paziente alle terapie e la comprensione delle diverse articolazioni della sua patologia e del relativo percorso di cura.

È in quest'ottica che si innescano processi di "engagement" e di "health literacy": la qualità delle cure e la certezza del risultato dipende dall'engagement del paziente, definito come "tipo di relazione che il paziente instaura con il sistema sanitario di riferimento, nelle diverse fasi del suo percorso di cura"⁽¹⁾. L'obiettivo è quello di favorire una maggiore autonomia del paziente nella gestione consapevole della sua malattia, nell'ambito di una buona relazione di partnership con il sistema sanitario⁽²⁾.

L'engagement identifica la relazione medico-paziente in una visione sistemica e ne qualifica le caratteristiche. Per tale ragione risulta inevitabilmente legato e rafforzato dal livello di conoscenza sulla sua malattia (health literacy) e sulla sua gestione (empowerment).

Per descrivere l'importanza della HL in Diabetologia non possiamo prescindere dalla descrizione di due concetti fondamentali: l'adherence e l'engagement.

ADHERENCE

L'aderenza è definita dall'OMS "la misura in cui il comportamento di una persona rispetto al suo stato di salute (assumere un farmaco, seguire una dieta o cambiare stile di vita), corrisponde alle raccomandazioni concordate con il sanitario"⁽³⁾.

Per essere considerati aderenti è sufficiente seguire le indicazioni nell'80% dei casi. Dati italiani dimostrano che l'aderenza dei pazienti diabetici all'assunzione dei farmaci ipoglicemizzanti prescritti è del 62,2%. Negli USA, dopo il primo anno di terapia, solo il 15% dei pazienti è aderente alla prescrizione farmacologica, solo il 2% alle indicazioni sullo stile di vita⁽⁴⁾.

La non aderenza in Europa determina un aumento dei costi di 80 miliardi di euro l'anno sui bilanci sanitari degli Stati membri della UE.

Maggior aderenza significa minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e riduzione dei costi per le terapie.

La non aderenza non è solo la mancata assunzione del farmaco, ma anche la modifica arbitraria della terapia, la riduzione del dosaggio, del numero delle assunzioni giornaliere e la non osservanza delle prescrizioni sullo stile di vita.

Tra le cause della non aderenza, oltre quelle socio-economiche, quelle correlate alla difficoltà dello schema di terapia, quelle psicologiche o relative alla durata di malattia, c'è la relazione medico-paziente: la scarsa condivisione della prescrizione va ad impattare sul paziente, filtrata da proprie esperienze, percezioni, informazioni e attese relative alla cura e ai rischi connessi alla malattia. Spesso si stabilisce un gap tra operatore sanitario e paziente rispetto al significato di "ammalarsi", "essere malato", "stare meglio o peggio", "affrontare o non riuscire ad affrontare" la malattia.

Da qui l'importanza specie nell'ambito delle malattie croniche, di un approccio clinico non soltanto di tipo biomedico, focalizzato cioè sui soli parametri biologici, ma di tipo bio-psico-sociale, che tenga conto

anche degli aspetti psicologici e relazionali, determinando la “presa in carico” globale della Persona malata.

ENGAGEMENT

Un recente studio, attraverso una ricerca qualitativa che ha utilizzato la metodologia narrativa, ha evidenziato che il paziente, da un punto di vista cognitivo, lamenta prescrizioni, soprattutto quelle inerenti le modifiche dello stile di vita, superficiali e che non tengono conto delle difficoltà che si incontrano nell’attuare e del simbolismo connesso all’alimentazione e all’attività fisica nella vita del soggetto. Per quel che riguarda la terapia farmacologica, d’altronde, il paziente riferisce di non conoscere il razionale che sottende lo schema di prescrizione: l’assunzione dei farmaci gli ricorda costantemente la condizione di “malato”. Queste barriere cognitive e informative determinano la sua disorganizzazione comportamentale⁽⁵⁾.

I dati rilevati dagli Annali AMD⁽⁶⁾ rispetto alla difficoltà, nel tempo, di migliorare significativamente i valori dell’emoglobina glicosilata, nonostante i grandi progressi della farmacologia e della tecnologia, suggeriscono che esiste a tutt’oggi una importante disparità tra il conoscere, il capire e la gestione della propria salute da parte del paziente. Da qui l’importanza di attuare strategie di coinvolgimento del paziente prima di iniziare il percorso educativo.

L’educazione terapeutica, attraverso percorsi strutturati, permette al soggetto con diabete di acquisire e mantenere le capacità e le competenze che lo aiutano a vivere in maniera ottimale con la sua malattia. Il soggetto con diabete risulta essere non accettore passivo di una prescrizione, ma protagonista attivo e collaborativo (OMS)⁽⁷⁾, che deve, in via preliminare, sviluppare la volontà o la capacità di spendere energia per ottenere qualcosa, energia che viene sottratta ad altri impegni e relazioni⁽⁸⁾.

È questo il processo di *engagement*, termine preso in prestito dalla psicologia del marketing⁽⁹⁾, che può essere tradotto come **capacità di coinvolgimento**⁽¹⁰⁾ e può essere definito come un processo multifattoriale, che permette di orientare interventi di cura su misura, tra chi eroga un servizio l’azienda sanitaria e il fruitore di un servizio, il paziente.

In ambito sanitario numerose osservazioni dimostrano che l’*engagement* del paziente favorisce la sostenibilità economica, organizzativa e psicologica della cura della cronicità. È la chiave strategica per migliorare l’aderenza e, insieme con questa, gli

outcome clinici e la soddisfazione verso le cure ricevute e ridurre, conseguentemente, i costi della malattia.

Il patient engagement indica il tipo di relazione che il paziente con patologia cronica potenzialmente può instaurare con il suo team curante, durante le varie fasi della sua malattia.

L’obiettivo è quello di favorire una maggiore autonomia del paziente, ossia un’azione partecipata nella gestione consapevole della sua malattia⁽²⁾.

Un paziente ben “ingaggiato” dunque, è un paziente non solo più aderente alle prescrizioni mediche⁽¹¹⁾, ma anche più consapevole della propria diagnosi, e quindi capace di attivarsi in modo corretto ai primi segni e sintomi della malattia, di mettersi in contatto con il medico tempestivamente e di fruire dei servizi sanitari offerti dal sistema in modo più soddisfacente⁽¹²⁾.

Tale costrutto risulta quindi essere altamente innovativo e al passo con i tempi, proprio perché è improntato a favorire l’aderence del paziente, ma soprattutto l’accettazione della malattia orientando in maniera attiva il paziente verso la cura.

Quindi un paziente soddisfatto sarà quello che “contagerà” positivamente anche le persone a lui vicine e altri pazienti, creando un network di buone prassi.

L’engagement, come un processo esperienziale, risulta infatti essere un nodo di congiunzione per la persona affetta da patologia cronica a livello cognitivo, emozionale e comportamentale⁽¹³⁾. La progressiva sinergia tra queste tre dimensioni esperienziali permette all’individuo di diventare attore primario nella gestione della sua salute e di evolvere nel processo di engagement⁽¹³⁾.

Tale processo si snoda in più fasi, nelle quali il clinico può relazionarsi in maniera efficace con il paziente per favorire una buona aderenza alla malattia (Figura 1).

L’intero processo dunque qualifica due differenti prospettive comportamentali: quella del medico, attore principale dell’approccio patient-centered, cui si richiedono competenze cliniche, empatiche, comunicative e di organizzazione, e quella del paziente, non accettore passivo, ma protagonista attivo e collaborativo e, per questo, necessariamente ben informato e formato sulla gestione della sua condizione.

È qui che si innesca il concetto di Health Literacy: l’insieme di abilità cognitive e sociali che motivano gli individui e li rendono capaci di accedere comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute, modificando lo stile e le condizioni di vita personali.

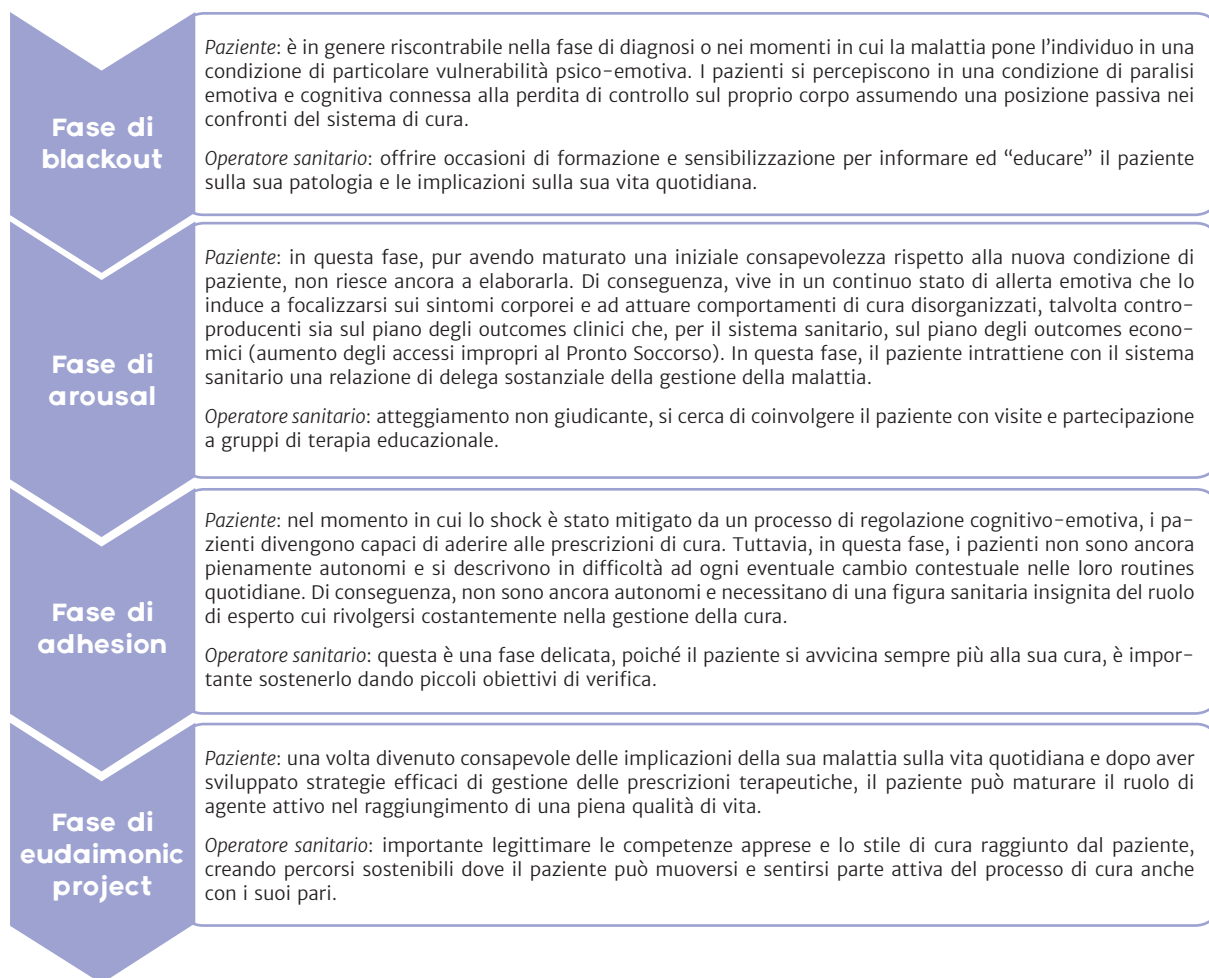


Figura 1 Fasi del processo di engagement (modificato da Graffigna et al., 2014).

HEALTH LITERACY:

OLTRE LA LITERACY

È importante distinguere l'HL (alfabetizzazione sanitaria) dall'alfabetizzazione in generale (Literacy).

LITERACY

La literacy può essere definita come la capacità di comprendere, valutare, utilizzare ed esaminare testi scritti al fine di partecipare alla vita sociale, raggiungere i propri obiettivi, sviluppare conoscenza e potenziale umano⁽¹⁴⁾.

L'UNESCO definisce 'letterato' chi possiede 'dimestichezza con la letteratura' o in termini generali chi è 'ben educato, istruito'⁽¹⁵⁾.

Studi internazionali dimostrano forti connessioni tra il livello di literacy e i risultati di salute^(16, 17).

Diversi studi hanno esaminato il livello di literacy della popolazione generale italiana in confronto ad altri paesi^(18, 19). Il PIACC, (Programme for the International Assessment of Adult Competencies), un programma ideato dall'OCSE, e promosso in Italia dal Ministero del Lavoro e delle Politiche sociali, ha fornito informazioni sulle competenze fondamentali degli adulti – definite dall'OCSE *foundations skills* – e in particolare sulla lettura (Literacy), sulle abilità logico-matematiche (Numeracy) e sulle competenze collegate alle tecnologie dell'informazione e comunicazione (ICT). La figura 2 illustra il confronto del punteggio medio di literacy ottenuto nei Paesi partecipanti all'indagine⁽¹⁹⁾.

Quasi la metà della popolazione adulta in Italia (45,2%) ha il diploma di scuola media inferiore come titolo di studio più elevato, solo il 6,2% degli adulti è impegnato in attività formative (la

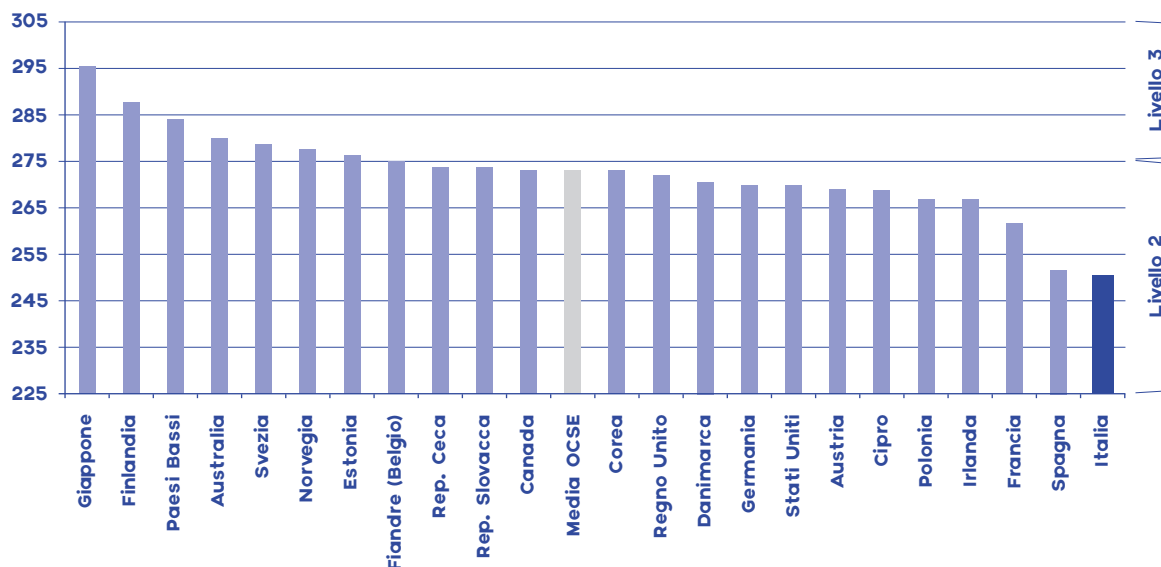


Figura 2 Punteggio medio di Literacy nei paesi partecipanti.

metà di quanto auspicato nel piano Europa 2020)⁽²⁰⁾. La percentuale di italiani senza alcun titolo di studio o con al massimo la licenza elementare è del 22,5%. Fra gli over 65, la percentuale di adulti che al massimo ha completato le elementari è del 64,5%. Il 22,4% dei 30-34enni ha conseguito un titolo di studio universitario (o equivalente), quota ancora molto contenuta rispetto all'obiettivo del 40% fissato da *Europa 2020* (Dati ISTAT 2013)^(21, 22).

Nella Tabella 1 sono descritte le caratteristiche socio-anagrafiche degli italiani secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI 2011-2014⁽²³⁾.

Da questi dati si deve riconoscere che il livello medio di literacy in Italia è al di sotto di quello necessario per trarre il massimo dal materiale sanitario scritto o dalla relazione medico-infermiere/paziente.

Volendo focalizzare l'attenzione sulla **popolazione diabetica** (4,3% della popolazione totale), i dati dei sistemi di sorveglianza PASSI 2012-15⁽²³⁾ indicano che il 25,4% non ha nessun grado di istruzione o solo elementare, il 70,5% dichiara di avere difficoltà economiche (Figura 3, 4).

In riferimento alla salute percepita e al numero di giorni in cattiva salute dei diabetici rispetto alla popolazione totale italiana, nei diabetici, lo stato di salute è percepito positivamente solo dal 29,9% (vs 63,8% della popolazione totale), il numero totale dei giorni in cattiva salute è 7,9 (vs 4,9 della popolazione totale) e dei giorni con limitazioni delle attività quotidiane è 3,1 (vs 1,3 della popolazione totale) (Tabella 2).

HEALTH LITERACY (HL)

Per Health Literacy (alfabetizzazione sanitaria) si intende "il grado con cui gli individui hanno la capacità di ottenere, elaborare e comprendere le informazioni sanitarie di base e usufruire dei servizi necessari per rendere adeguate le decisioni di salute"⁽²⁴⁾.

Il concetto di HL è stato elaborato a partire dagli anni settanta con gli studi di S.K. Simonds, con il significato, più generico, di "avere la capacità di essere responsabile per la propria salute". Nel corso degli anni numerosi studiosi e ricercatori hanno contribuito alla rielaborazione del concetto e all'ampliamento dei suoi confini focalizzando il dibattito su vari aspetti dell'alfabetizzazione, intesa come processo di apprendimento, o serie autonoma di competenze.

Parallelamente alla progressione del concetto letterale, si è assistito all'evoluzione del concetto di HL in senso sanitario riferendo l'alfabetizzazione alla capacità di gestire parole e numeri in un contesto medico, allo sviluppo di abilità, che vanno dalla semplice lettura delle informazioni sanitarie, al mettere in atto azioni conseguenti, dalla semplice comunicazione con i professionisti della salute, alla fattiva comprensione del mandato sanitario.

Nutbeam (2000) propone un modello a tre livelli che, in maniera progressiva, consente ai singoli e alla comunità di sviluppare una crescente autonomia nel prendere decisioni riguardanti la salute e di incrementare l'empowerment personale (Tabella 3).⁽²⁵⁾

Si possono distinguere *benefici individuali* e *benefici sociali* della HL.

Tabella 1 Determinanti di salute socio-anagrafici. Dati PASSI 2011-14.

CARATTERISTICHE SOCIO-ANAGRAFICHE	ITALIA
Basso livello di istruzione	38,3%
Molte difficoltà economiche	16,2%
Cittadinanza straniera	3,9%
Coniugato	59%
Occupato lavorativamente	65,2%

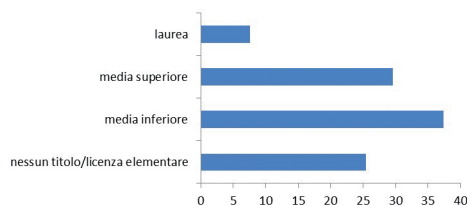


Figura 3 Titolo di studio dei diabetici. PASSI 2012-2015 (Italiani 18-69 anni).

Tabella 2 Percezione dello stato di salute. PASSI 2012-2015 (35-69 anni, solo cittadinanza Italiana).

	POPOLAZIONE DIABETICA	POPOLAZIONE NON DIABETICA
Stato di salute percepito positivamente	29,9%	63,8%
Numero totale medio di giorni in cattiva salute *	7,9	4,9
Numero medio di giorni in cattiva salute fisica	5,1	2,7
Numero medio di giorni in cattiva salute psichica	4,5	2,8
Numero medio di giorni con limitazione delle attività quotidiane	3,1	1,3

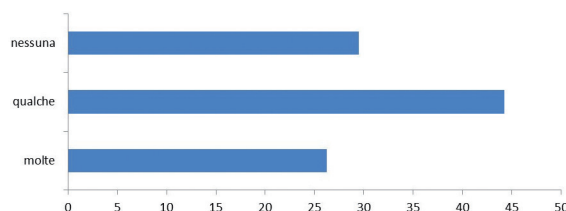


Figura 4 Difficoltà economiche riferite dei diabetici. PASSI 2012-2015 (Italiani 18-69 anni).

* Il numero totale di giorni non in salute è calcolato come la somma dei giorni in cattiva salute fisica e quelli in cattiva salute mentale negli ultimi trenta giorni, fino a un massimo di 30 giorni per intervistato

I *benefici individuali* riguardano una migliore conoscenza dei servizi sanitari, una maggiore conformità con le azioni prescritte, una più efficace capacità di agire in modo indipendente e una motivazione più profonda.

I *benefici sociali* riguardano la partecipazione a programmi di salute pubblica, la capacità di interagire con i gruppi sociali e di agire su fattori che influenzano in modo peculiare aspetti sociali ed economici della salute.

L'HL implica dunque il raggiungimento di un livello di conoscenze, di capacità individuali e di fiducia

Tabella 3 Livelli di HL secondo Nutbeam.

LIVELLI	COMPETENZE	AZIONI
FUNZIONALE	Capacità di lettura e comprensione di informazioni fornite dai medici, farmacisti ed altri operatori di salute	assumere in modo corretto farmaci e programmando le visite mediche
INTERATTIVO	Capacità di comprendere, valutare ed utilizzare informazioni di salute derivanti da fonti diverse per scegliere in modo consapevole, riducendo i rischi e migliorando la qualità di vita	essere in grado di confrontarsi col medico e condividere le proprie conoscenze con i pari (ad es. gruppi di discussione on-line)
CRITICO	Capacità di muoversi all'interno del sistema sanitario essendo a conoscenza dei propri diritti di paziente; riconoscere la qualità dei servizi offerti; valutare in modo critico le informazioni ed i messaggi di salute; agire per il miglioramento del benessere individuale e collettivo	prendere parte in modo attivo al sistema sociale e politico

in se stessi tali da spingere gli individui ad agire per migliorare la propria salute e quella della collettività, modificando lo stile e le condizioni di vita personali. Pertanto, HL non significa solo essere in grado di leggere opuscoli e prendere appuntamenti, ma è un'importante strategia di *empowerment* che può migliorare la capacità degli individui di accedere alle informazioni e di utilizzarle in modo efficace". [WHO Health Promotion Glossary, 1998]⁽²⁶⁾

In quest'ottica, individuale e sociale, il diabete mellito potrebbe rappresentare un modello paradigmatico di applicazione e implementazione di principi di HL. La possibilità di accedere alle informazioni mediche, capirle, interpretarle e valutarle al fine di prendere decisioni informate e coerenti con le prescrizioni ricevute è parte integrante dell'autogestione del diabete mellito.

HEALTH LITERACY

IN DIABETOLOGIA

In ambito diabetologico, potremmo più propriamente intendere l'"health literacy" come possesso delle abilità cognitive e sociali che motivano gli individui e li rendono capaci di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute.

L'HL è estremamente utile nella prevenzione del diabete e delle sue complicanze, in quanto la possibilità di comprendere l'importanza dei fattori di rischio per la salute e migliorare lo stile di vita, costituisce un punto fondamentale nella corretta gestione della malattia.

Può essere intesa, quindi, come risorsa chiave per migliorare l'empowerment delle persone sia a livello personale, sia all'interno dell'organizzazione sanitaria globale.

Recenti studi hanno dimostrato che bassi livelli di HL influenzano negativamente lo stato di salute delle persone, rappresentando un fattore di rischio; inoltre aumentano le disuguaglianze e incrementano i costi a carico del sistema sanitario, in quanto determinano utilizzo non appropriato dei servizi sanitari, difficoltà a seguire le indicazioni mediche, ad assumere i farmaci in modo corretto e a mantenersi in salute⁽²⁷⁾.

Il sistema di sorveglianza Passi indaga anche la *conoscenza dell'emoglobina glicosilata (HbA1c)*, come indicatore del compenso glicometabolico. Ai fini della HL possiamo considerare questo parametro come un indicatore di conoscenza, soprattutto se lo confrontiamo con i gruppi di pazienti seguiti da un Centro Diabetologico (CD), dal Medico di Medicina generale

(MMG) o da nessuno. Il 79,5% dei diabetici seguiti da un CD conosce cos'è l'HbA1c vs il 58,3% dei diabetici seguiti dal MMG; meno della metà dei diabetici che dichiara di non essere seguita da nessuno conosce questo indicatore. La conoscenza dell'HbA1c è associata al titolo di studio e alle difficoltà economiche percepite (Figura 5).

Per quanto riguarda i principali fattori di rischio cardiovascolare associati (sovrappeso/obesità, sedentarietà, scorretta alimentazione, abitudine al fumo) la sedentarietà è statisticamente più elevata tra i diabetici che non conoscono l'HbA1c (Figura 6).

Pochi studi hanno esaminato gli effetti della HL su outcome a distanza nei soggetti con diabete, tra cui la presenza di complicanze e la qualità di vita legata alla salute. I dati PASSI che riguardano la conoscenza dell'emoglobina glicosilata sono estremamente significativi dell'importanza del processo di informazione ed educazione del paziente in un Centro Diabetologico o da parte del MMG, anche ai fini della prevenzione delle complicanze e della qualità di vita stessa della persona con diabete. Potremo per il futuro valutare attraverso lo stesso sistema di sorveglianza, utilizzando lo stesso indicatore, l'efficacia degli interventi di HL che potranno essere effettuati sul territorio.

LITERACY, NUMERACY,

PROBLEM SOLVING

È noto che i soggetti con diabete sono a rischio per una serie di fattori negativi per la salute: infarti, ictus, amputazioni, cecità, malattia renale terminale. Sebbene durata del diabete, scarso controllo di fattori di rischio intermedio¹ e suscettibilità genetica sono chiaramente associati ad aumentato rischio di eventi avversi, i fattori socio-economici e psicosociali giocano un ruolo chiave nel determinare il rischio di complicanze croniche⁽²⁸⁾.

Il diabete è il prototipo di condizione cronica, caratterizzata da un elevato livello di complessità che richiede ampia formazione e gestione per una "auto-cura"⁽²⁹⁾, e per questo è d'obbligo per il paziente una competenza alfabetica funzionale (Tabelle 4a, 4b), che si traduce nella capacità di lettura e comprensione di informazioni fornite da medici, farmacisti ed altri operatori di salute e di agire di conseguenza, sia riguardo ad aspetti clinici che amministrativi.

¹ ipertensione arteriosa, dislipidemia, iperglicemia, sovrappeso, fumo, sedentarietà, consumo di bevande alcoliche a rischio

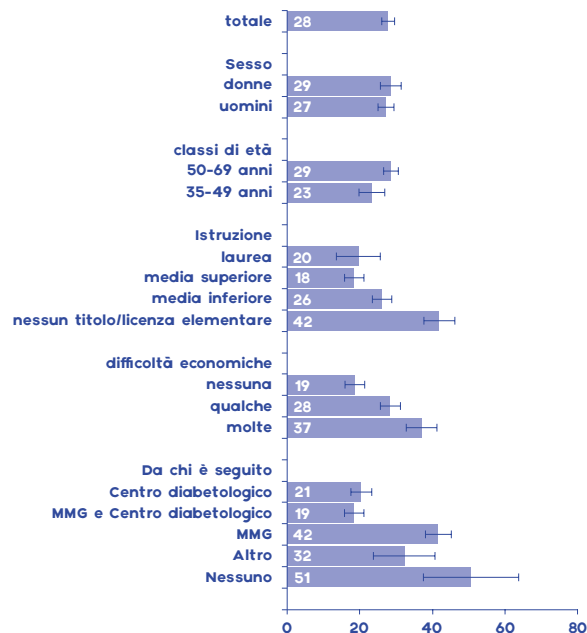


Figura 5 Diabetici che non conoscono HbA1c per caratteristiche socio-demografiche e per tipo di assistenza. PASSI 2012-2015 (Italiani 35-69 anni).

Dall'analisi della letteratura si evidenzia l'importanza della HL nel miglioramento degli outcome in termini di:

- comunicazione tra il paziente ed il personale^(30, 31),
- outcome di salute: compenso glicemico e controllo delle complicanze^(32, 33),
- qualità di vita⁽³⁴⁾,
- costi: riduzione rischio di accessi in pronto soccorso e di ospedalizzazioni⁽³⁵⁾.

MISURARE L'HEALTH LITERACY

La misurazione della HL e la sua successiva valutazione, costituiscono un'importante premessa per eventuali progetti finalizzati alla sua implementazione.

Tabella 4a Competenza alfabetica funzionale nel diabete. Aspetto clinico.

<p>Literacy: essere in grado di capire cosa è il diabete, cosa significa adottare uno stile di vita sano, cosa sono le complicanze, quando si esegue il follow-up, cosa significa iperglicemia e ipoglicemia, come funziona il farmaco assunto, a quale dosaggio e con quale frequenza deve essere assunto, valutare eventuali effetti collaterali</p>
<p>Numeracy: essere in grado di capire quando si è a target, qual è il valore che definisce l'ipoglicemia, cosa significa indice di massa corporea, pesare gli alimenti assunti, calcolare la quantità di un alimento assunto se si cucina per più persone, fare il counting dei CHO, determinare a quale distanza dai pasti assumere un farmaco</p>
<p>Problem solving essere in grado di adottare comportamenti strategici in occasione di eventi non ordinari - pranzo fuori casa, febbre, digiuno prolungato, microinfusore in blocco - per mantenere un buon controllo metabolico</p>

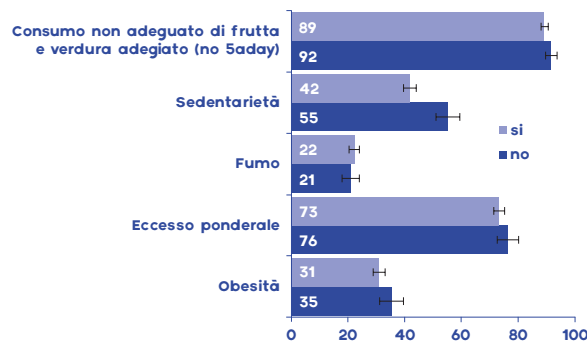


Figura 6 Fattori di rischio tra i diabetici per conoscenza della HbA1c. PASSI 2012-2015 (Italiani 35-69 anni).

Con alcuni strumenti è possibile ottenere misurazioni di livelli di HL funzionale (capacità di comprendere vari tipi di informazioni sulla salute, scritte e verbali, fornite da professionisti e non, di aderire a indicazioni terapeutiche, programmi di screening ecc.).

In letteratura esistono diversi strumenti utili a misurare la literacy⁽³⁶⁾ e alcuni di questi sono stati testati anche in ambito diabetologico^(37, 38): in particolare, lo strumento più comune utilizzato sul diabete è Test S-TOFHLA, seguito dal REALM.

Il DNT (Diabetes Numeracy Test), il WRA (Wide Range Achievement) e la SNS (Subjective Numeracy Scale) sono test usati invece per misurare la diabetes numeracy^(39, 40, 41).

Da notare però che non sono strumenti perfetti: analisi approfondite necessitano di strumenti complessi⁽⁴²⁾; sono spesso lunghi da somministrare o da compilare; possono risultare giudicanti e hanno problemi di validazione.

A oggi non esiste un accordo in letteratura sui criteri da utilizzare per la scelta delle misure più appropriate di HL per i diversi gruppi di pazienti. La scelta del tipo di test può essere particolarmente

Tabella 4b Competenza alfabetica funzionale nel diabete. Aspetto amministrativo.

Esenzione ticket: cosa è, chi la fa, dove si registra, quanto dura
Piani terapeutici: dei presidi, dei farmaci, dei device: cosa sono, a cosa servono, quanto durano, come si ottengono, come si rinnovano, a chi rivolgersi, a chi portarli una volta ottenuti
Certificato patente: chi lo fa, cosa serve per ottenerlo (pagamento ticket, prenotazione visita, documentazione richiesta e tempi di validità). A chi consegnarlo.
Certificati di invalidità: chi lo fa, a chi consegnarlo
Prenotazione 1° appuntamento: come prenotarsi, dove
Prenotazione appuntamento successivo: come prenotarsi, dove

rilevante per le malattie croniche come il diabete mellito, laddove risulta essenziale la HL del paziente per la gestione della sua salute. Ma la questione della selezione del test di misurazione della HL riguarda sia il tipo di patologia, sia l'età delle persone cui si rivolge. Qualsiasi progetto educativo non dovrebbe prescindere dalla valutazione della HL del paziente. Da qui l'importanza di disporre di strumenti di misura oggettivi e validati, fedeli alle realtà locali. I questionari presenti in letteratura infatti sono di matrice americana e quindi generati in una realtà lontana dalla cultura italiana. Sarebbe auspicabile la costruzione di un questionario italiano rispondente alle esigenze della nostra realtà nazionale.

PROGETTUALITÀ PER L'IMPLEMENTAZIONE DELLA HEALTH LITERACY

In letteratura sono descritti alcuni esempi di iniziative di implementazione di HL negli Stati Uniti e in Europa.

Negli Stati Uniti sono state adottate misure per garantire una migliore comunicazione su temi di salute, attraverso la creazione di linee guida di alfabetizzazione sanitaria orientate su quattro aree di Ricerca: promozione della cultura della salute; miglioramento della comunicazione con i pazienti a basso livello di alfabetizzazione; valutazione di costi e risultati di una scarsa alfabetizzazione sanitaria; identificazione di percorsi causali che dimostrino come la scarsa HL influenzi la salute⁽⁴³⁾. In Europa, nel 2012 è stato pubblicato "The European HL Project (HLS-EU)"⁽⁴⁴⁾, a conclusione di

un'indagine condotta dal 2009 al 2012 dal HLS-EU Consortium.

I risultati della Health Literacy Survey europeo hanno mostrato che quasi la metà delle persone in Europa hanno livelli di HL limitata e presentano maggiori difficoltà di accesso, di comprensione, di valutazione e di applicazione di informazioni per prendere decisioni in termini di salute. In alcuni gruppi la vulnerabilità è superiore al 60%.

Anche in Italia ci sono esempi di progetti inerenti la HL, sviluppati in alcune regioni: Piemonte, Toscana, Val d'Aosta, Emilia Romagna^(45, 46, 47). L'obiettivo è di favorire la diffusione e l'utilizzo delle tecniche e pratiche della HL in ambito sanitario, con particolare riguardo alla comprensibilità del linguaggio nella redazione dei materiali informativi e alla relazione operatore sanitario-cittadino.

Al momento in Italia non esistono progetti di HL specifici in ambito diabetologico.

Com'è noto l'assistenza diabetologica in Italia è organizzata in forma di rete, fondata sulla presenza del team di cura, nel rispetto della centralità del paziente. Questa struttura organizzativa rispetta tutte le realtà locali, la multienicità e le differenze socio-culturali e ambientali. Risulta dunque intuitiva l'importanza della formazione dei team diabetologici per l'implementazione della Health Literacy delle persone con diabete.

Sulla base di questi presupposti il Gruppo a progetto Psicologia e Diabete di AMD vuole realizzare una progettualità specifica, che si sviluppa su due aspetti: uno, *formativo*, centrato sul team diabetologico, volto a implementare le tecniche comunicative, l'altro *educativo*, focalizzato sul paziente, che, partendo dalla misurazione del grado di HL, possa promuovere la crescita culturale e garantire il miglioramento degli esiti del percorso di cura.

LA THEATRICAL BASED MEDICINE (TBM) E LA HEALTH LITERACY

La TBM⁽⁴⁸⁾ si occupa di tutti i meccanismi che intervengono nella comunicazione medico-paziente e quindi anche delle problematiche collegate alla HL (in particolare riguardo alle patologie croniche ed il diabete). Basta dare uno sguardo all'evoluzione delle modalità delle proposte teatrali nei secoli per comprendere che da sempre il Teatro ha tenuto presente l'approccio comunicazionale per mantenere alta l'aderenza del fruitore, tenendo conto delle sue problematiche socio-economiche e bio-psico-sociali. L'attenzione e la comprensione sono necessarie, per mantenere una partecipazione sia Emotiva che Culturale, avvertita e cosciente, dei fatti che devono essere rappresentati.

Come può lavorare la TBM sulla HL? Migliorando l'empowerment delle persone. Lo stato della salute è influenzato da bassi livelli di HL. Allora grazie alle tecniche non verbali, paraverbali e verbali tipiche della TBM si può ridurre il gap dovuto al livello culturale diverso, legato alle etnie ed alle immigrazioni, ma anche quello collegato alla analfabetizzazione di ritorno o alla cultura imperante ed esasperata stile 2.0 o dottor Google.

La TBM diventa così uno strumento prezioso per la formazione del team diabetologico⁽⁴⁹⁾. Con la TBM l'attenzione è rivolta al comportamento dello staff delle strutture sanitarie, alla comunicazione insoddisfacente tra medico e paziente e alla comprensione, da parte del paziente stesso, delle informazioni ricevute. Nel comunicare la diagnosi, è importante che il medico spieghi in modo chiaro ed esaustivo le problematiche della malattia, senza utilizzare termini eccessivamente tecnici.

Un lessico complicato, infatti, diventa nel processo comunicativo una sorta di "rumor" che impedisce al paziente di decodificare il messaggio e lo spinge verso uno stato di tensione e confusione. Spiegare le cose in modo semplice utilizzando anche tecniche del non verbale, non significa affatto perdere la necessaria professionalità agli occhi del paziente, dal momento che la Comprensione costituisce uno degli aspetti che maggiormente contribuiscono a rassicurare e rendere aderente il paziente.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La HL va assumendo un'importanza sempre maggiore nell'approccio alla cura della cronicità e del

diabete, in particolare. Si tratta di uno scenario innovativo per il mondo della diabetologia, in quanto, ad oggi, non sono numerose le osservazioni che, in soggetti con diabete, mettono in relazione gli effetti della HL su outcome a distanza, quali la presenza di complicanze e la qualità di vita legata alla salute.

Interessanti alcuni studi che hanno evidenziato una relazione tra bassa alfabetizzazione sanitaria e rischio di ipoglicemia, e che suggeriscono la necessità di una maggiore consapevolezza nell'uso di farmaci che possono indurre ipoglicemia, legata al grado di alfabetizzazione sanitaria.

Il ruolo del team diabetologico appare fondamentale, come dimostrato dai risultati del sistema di sorveglianza PASSI: conoscere il significato della parola "emoglobina glicosilata" è proprio, con maggiore frequenza, dei pazienti seguiti dai team diabetologici, consapevoli che conoscere è il primo passo per mettersi in gioco e lavorare insieme per una modifica della storia naturale del diabete.

Importante è misurare il livello di HL della popolazione diabetica, prima di iniziare qualsiasi percorso educativo. I questionari più comunemente utilizzati sono lunghi, complicati e riflettono realtà non italiane. Per questo il gruppo Psicologia e Diabete si sta impegnando a costruire e validare un questionario snello rispondente alle esigenze della persona affetta da diabete in Italia.

In termini di interventi, una serie di azioni deve essere messa in atto per migliorare la HL del paziente diabetico.

Formare gli operatori sanitari del team diabetologico, in prima istanza sensibilizzandoli a riconoscere che l'alfabetizzazione inadeguata è diffusa e che la cura all'autogestione del diabete è ancora più difficile per i pazienti con limitata HL.

La formazione deve essere rivolta ad un potenziamento del rapporto medico-paziente che abbia alla base una comunicazione semplificata, con l'utilizzazione di un linguaggio semplice nella proposta dei piani di cura e la continua verifica che le informazioni date siano effettivamente comprese. Questo appare essere elemento fondamentale per combattere la bassa aderenza alla terapia.

Migliorare la HL del paziente è un passo preliminare al coinvolgimento della persona con diabete nella gestione della sua patologia. L'educatore è in prima battuta "l'alfabetizzatore alla salute" del proprio paziente e della sua famiglia. Realizza questo suo ruolo, fondamentale per migliorare la qualità complessiva delle cure, attraverso interventi personalizzati e strategie diverse, tra cui la TBM, che siano in grado di coinvolgere il paziente e lo rendano disponibile ad aumentare le proprie cono-

scenze, ad acquisire nuove abilità e comportamenti di salute, che lo rendano in grado progressivamente di essere primo attore nella gestione della sua malattia. Questo articolo è parte di un più ampio progetto divulgativo, formativo ed educativo sulla Health Literacy ideato e promosso dal gruppo AMD Psicologia e Diabete.

Gli autori ringraziano il gruppo tecnico PASSI dell'ISS per l'elaborazione dei dati, tutti i referenti e i coordinatori regionali e aziendali che hanno contribuito alla raccolta dati e gli operatori dei dipartimenti di sanità pubblica nelle Aziende Sanitarie Locali che hanno condotto le interviste. La sorveglianza PASSI è realizzata con il supporto finanziario del Ministero della Salute/CCM.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Graffigna G, Barelo S. Patient engagement come qualificatore dello scambio tra la domanda e l'offerta di salute: il caso della cronicità. *Ricerche di Psicologia* 3:513-526, 2015.
- Lee, YY, & Lin, JL. Do patient autonomy preferences matter? Linking patient-centered care to patient-physician relationships and health outcomes. *Social Science & Medicine* 71:1811-1818, 2010.
- ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: Evidence for action. World Health Organization 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf.
- Graffigna G et al. *BMC Public Health* 14:648, 2014.
- <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/Annali%20Regionali%202014%20web.pdf>.
- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/108151/3/9289012986_ita.pdf?ua=1 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/108151/3/9289012986_ita.pdf?ua=1
- Gruman J, Rovner MH, French ME, Jeffress D, Sofaer S, Shaller D, Prager DJ. From patient education to patient engagement: implications for the field of patient education. *Patient Educ Couns* 78:350-356, 2010.
- Hollebeek, L. Exploring customer brand engagement: definition and themes. *Journal of Strategic Marketing* 19:555-573, 2011.
- Graffigna G, Barelo S, Triberti S. Patient Engagement. A consumer-centered model to innovate healthcare. Berlin: DeGruyter Open, 2015.
- Gruman J, Rovner MH, French ME, Jeffress D, Sofaer S, Shaller D, Prager DJ. From patient education to patient engagement: implications for the field of patient education. *Patient Education and Counseling* 78:350-356, 2010.
- Barelo S, Graffigna G, Vegni E. Patient engagement as an emerging challenge for healthcare services: mapping the literature. *Nursing Research and Practice*, 2012.
- Graffigna G, Barelo S, Riva G. Technologies for patient engagement. *Health Affairs* 32:1172-1172, 2013.
- The survey of adult skills: reader's companion, second edition OECD, 2016.
- The Plurality of Literacy and its implications for Policies and Programs (PDF). UNESCO Education Sector Position Paper: 13, 2004.
- DeWalt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohr KN, Pignone MP. Literacy and Health Outcomes. A Systematic Review of the Literature. *J Gen Intern Med* 19:1228-1239, 2004.
- Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H, for (HLS-EU) Consortium Health Literacy Project European. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 12:80 - <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/80>, 2012.
- OECD (2013), OECD Skills Outlook 2013: First Results from the Survey of Adult Skills, OECD Publishing, forthcoming 2013.
- PIAAC Literacy Expert Group, PIAAC Literacy: Conceptual Framework, OECD Education Working Papers, No. 34, OECD, Parigi, 2009. Disponibile on line su: <http://ideas.repec.org/p/oec/eduab/34-en.html>.
- http://ec.europa.eu/europe2020/index_it.htm.
- http://noi-italia.istat.it/index.php?id=6&user_100ind_pi1%5Buid_categoria%5D=05&L=0&cHash=162d2ee0f6d9c9ce-55343c4e425f6974.
- http://ec.europa.eu/europe2020/europe-2020-in-a-nutshell/targets/index_it.htm.
- Sistema di sorveglianza PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/socio.asp>.
- <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/7gchp/track2/en/>
- Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promot Int* 15:259-267. doi: 10.1093/heapro/15.3.259, 2000.
- <http://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>.
- Berkman N, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 155:97-107, 2011.
- Raphael D, Anstice S, Raine K, McGannon KR, Rizvi SK, Yu V. The social determinants of the incidence and management of type 2 diabetes mellitus: are we prepared to rethink our questions and redirect our research activities? *International Journal of Health Care Quality Assurance incorporating Leadership in Health Services* 16/3, 2003 www.emeraldinsight.com/ijhcqa.htm.
- Progetto IGEA: <http://www.epicentro.iss.it/igea/>.
- Heinrich C, Karner K. Ways to Optimize Understanding Health Related Information: The Patients' Perspective. *Geriatr Nurs* 32:29-38, 2011.
- White R, Wolff K, Cavanaugh K, Rothman R. Addressing Health Literacy and Numeracy to Improve Diabetes Education and Care. *Diabetes Spectrum* 23:238-43, 2010.
- Al Sayah F, Majumdar SR, Williams B, Robertson S, Johnson JA. Health Literacy and Health Outcomes in Diabetes: A Systematic Review. *J Gen Intern Med* 28:444-52, 2012.
- Margolis DJ, Hampton M, Hoffstad O, Scot Malay D, Thom S. Health literacy and diabetic foot ulcer healing. *Wound Rep Reg* 23 299-301, 2015.
- Al Sayah F, Qiu W, Johnson JA. Health literacy and health-related quality of life in adults with type 2 diabetes: a longitudinal study. *Qual Life Res* 2015.

35. Mantwill S, Schultz P. Low health literacy associated with higher medication costs in patients with type 2 diabetes mellitus: Evidence from matched survey and health insurance data. *PEC*, 2015.
36. Altin SV, Finke I, Kautz-Freimuth S, Stock S. The evolution of health literacy assessment tools: a systematic review. *BMC Public Health* 14:1207, 2014 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/1207>.
37. Al Sayah F, Williams B, Johnson JA. Measuring Health Literacy in Individuals with Diabetes. A Systematic Review and Evaluation of Available Measures. *Health Educ Behav* 40:42-55, 2013.
38. Kirk JK, Grzywacz JG, Arcury TA, Ip EH, Nguyen HT, Bell RA, Saldana S, Quandt SA. Performance of Health Literacy Tests Among Older Adults with Diabetes. *J Gen Intern Med* 27:534-40, 2012.
39. Huizinga MM, et al. Development and validation of the Diabetes Numeracy Test (DNT). *BMC Health Services Research*, 8 (96), 2008.
40. Stone MH, Jastak S, Wilkinson G. Wide Range Achievement Test - 3. *Rasch Measurement Transactions* 8 (4), 1995.
41. Fagerlin A, et al. Measuring Numeracy without a Math Test: Development of the Subjective Numeracy Scale. *Medical Decision Making*, 27, 2007.
42. Nath CR, Sylvester ST, Yasek V, Gunel E. Development and validation of a literacy assessment tool for persons with diabetes. *Diabetes Educ* 27:857-64, 2001.
43. Health Literacy Interventions and Outcomes: An Updated Systematic Review. Evidence Report/Technology Assessment. Number 199. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication No. 11-E006, March 2011.
44. HLS-EU Consortium (2012): Comparative Report of Health Literacy in eight EU member states. The European health literacy survey HLS-EU, online publication: <http://www.health-literacy.eu>.
45. Emilia Romagna: Progetto Capirsi. Laboratorio per il Cittadino Competente Sistema Comunicazione e Marketing Sociale, AUSL Modena. [Http://www.ausl.mo.it](http://www.ausl.mo.it).
46. Il ruolo della Health Literacy nei processi informativi del percorso di nascita. <https://www.ars.toscana.it>.
47. Progetto Partecipa Salute. <http://www.ails.it/partecipasalute/>.
48. Giordano R. Theatrical Based Medicine: una nuova tecnica di comunicazione. *Il Giornale di AMD* 17:148-151, 2014.
49. Giordano R. Theatrical Based Medicine. Manuale teorico pratico. Pacini Editore, 2015.

Cure Palliative nel paziente diabetico: futuro o attualità?

Palliative Care for diabetic patients: future or present?



P. Ferrari¹, E.M. Negri¹, A. Giardini¹, P. De Cata², S. Rossi¹, R. Dionisio³, M. Gallo⁴, G. Clemente⁵ a nome del Gruppo Diabete e Tumori di AMD

pietro_ferrari@asst-pavia.it

RIASSUNTO

Ancora poco consistente è oggi la letteratura scientifica che definisce approcci palliativi specifici per pazienti diabetici; non solo nelle modalità di gestione del controllo glicometabolico ma anche e soprattutto nella sensibilizzazione culturale ad interventi di sollievo precoci durante il lungo percorso di grave disabilità progressiva che il paziente diabetico spesso inesorabilmente percorre. Le necessità assistenziali del diabetico pluricomplicato spesso prevedono modalità di intervento non solo multi disciplinari, ma anche multidimensionali: assistenza clinica complessa, approccio sociale e psicologico per la famiglia, interventi assistenziali in ambito oltre che ambulatoriale anche domiciliare con una continuità ospedale territorio caratteristiche della rete di cure palliative. Il nostro scritto si prefigge di ripercorrere quelle varie e complesse situazioni cliniche tipiche del diabete che sono la premessa ad una riflessione critica sull'opportunità di integrare la corrente pratica clinica in ambito diabetologico con percorsi di cure palliative.

Parole chiave Cure palliative, Diabete mellito, Dolore, Disabilità, Fragilità.

¹ Unità Operativa di Cure Palliative Ospedale San Martino Mede (PV). Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS Montescano (PV).

² Unità Operativa di Medicina Interna ed Endocrinologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS Pavia.

³ Unità Operativa Medicina Generale 1 "Schirollo", ASST Santi Paolo e Carlo, Milano.

⁴ SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette.

⁵ Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali IRPPS - CNR, Penta di Fisciano (Salerno).

SUMMARY

Current scientific literature defining specific palliative approaches for people with diabetes is still quite poor. This lack regards not only glycometabolic control management methods, but also -and specifically- cultural sensitization towards early relief interventions to be proposed to diabetic patients during their long process of severe, progressive disability. Care needs of people with diabetes and diseases' several complications often contemplate management modalities not just multi-disciplinary, but also multi-dimensional: complex clinical care, social and psychological approaches to the patient's family, outpatient and home interventions with a hospital-territory continuity which is typical of the palliative care network. Herewith our aim is to retrace those various and complex clinical situations related to diabetes management, which introduce a critical reflexion on whether to add a specific palliative care interventions to the current clinical antidiabetic practice.

Key words Palliative care, Diabetes, Pain, Disability, Frailty.

PREMESSA

Mentre è reperibile ampia letteratura sui percorsi di cure palliative per pazienti oncologici così come per quelli affetti da patologie neurologiche e cardiorespiratorie, è molto carente quella che focalizza o definisce criteri di accesso a percorsi palliativi inerenti alla patologia diabetica ed alle sue sequele.

Se da una parte può apparire difficile individuare ambiti di palliazione direttamente connessi alla patologia diabetica, dall'altra è ben più immediato descrivere l'impatto indiretto tramite l'analisi delle sue principali complicanze. Il diabete costituisce infatti

la prima causa di trattamento dialitico per insufficienza renale terminale, di cecità e di amputazione non traumatica degli arti inferiori; le sue complicanze macroangiopatiche cardiocerebrovascolari sono ben note sia per mortalità sia per morbosità, nonché per gli alti costi sanitari e sociali. Esso attraversa inoltre trasversalmente gran parte della popolazione adulta anziana già affetta da altre patologie.

Il diabete costituisce insomma un subdolo filo conduttore all'interno di un insieme di grosse patologie che, spesso combinate in vario grado, sono determinanti nell'anziano, ma non solo, nel condurre un ammalato verso la terminalità o quanto meno a condizioni di grave inabilità. Spesso è portatore di sindromi cliniche dall'approccio complesso come la sarcopenia, l'ulcerazione cronica degli arti inferiori da arteriopatia cronica ostruttiva o neuropatia diabetica, fino ai disturbi della sfera cognitiva.

Gran parte di questi pazienti necessitano certamente di numerosi interventi sui sintomi ma anche e soprattutto di presa in carico globale che garantiscano non solo assistenza clinica sociale psicologica, ma anche continuità tra ospedale e territorio: caratteristiche queste tipiche delle Cure Palliative, intese come approccio coordinato e di equipe teso al soddisfacimento dei bisogni clinici psicologici e sociali del malato e della sua famiglia, indipendentemente dalla patologia di cui è portatore.

Sono tuttavia scarsi i dati in letteratura relativi a percorsi specifici di presa in carico palliativa per malati diabetici e su modalità e gestione del diabete in un setting palliativo⁽¹⁻²⁾. Non sono quindi definite con chiarezza né il peso deterministico del diabete nel condurre a un percorso di cure palliative né le implicazioni sia cliniche di impegno assistenziale che questo comporta nella rete di assistenza palliativa.

Partendo quindi da ciò che emerge dalla letteratura scientifica relativamente alla storia clinica del diabete mellito e delle sue complicanze, obiettivo del nostro lavoro è quello di descrivere gli ambiti di intervento palliativo nel paziente diabetico nell'ottica di far emergere opportunità e criticità di un intervento di Simultaneous Care in ambito diabetologico, anche extra-oncologico.

DIABETE E COMORBILTÀ

GERIATRICA

È ormai evidenza sempre più forte che il diabete mellito si associ, soprattutto nell'anziano, a diverse condizioni cliniche patologiche in vario modo coesistenti e determinanti nell'instabilizzare e criticizzare

in maniera rilevante, oltre che l'evoluzione clinica, anche la qualità di vita sia del paziente sia del caregiver⁽³⁾.

La prevalenza di declino cognitivo fino alla demenza multifattoriale sono circa doppi nei pazienti con diabete rispetto ai correlati per età non diabetici. Sia condizioni di scarso compenso glicometabolico cronico (iperglicemia) sia situazioni di ipoglicemie recidivanti sono fortemente associate a declino cognitivo significativo. In quest'ultimo caso la relazione è addirittura biunivoca: l'ipoglicemia porta cioè a declino cognitivo, ma anche il declino cognitivo è maggiormente indicativo di rischio di ipoglicemie. La disfunzione cognitiva nell'anziano con diabete appare spesso essere subdola e foriera, se non individuata e monitorata, di aumentato rischio di eventi avversi. I soggetti con diabete, rispetto ai non diabetici, risultano fisicamente meno attivi e con molteplici deficit funzionali⁽⁴⁻⁷⁾. Sottese a tale evidenza una serie di circostanze coesistenti tipiche del diabete: neuropatia periferica, presente nel 50-70 % dei pazienti, instabilità posturale e atrofia muscolare, che aumentano il rischio di cadute. Anche molte delle complicanze classiche del diabete (come coronaropatie, obesità, degenerazione osteoarticolare, stroke, amputazioni, depressione e calo del visus) influiscono negativamente sulle funzioni motorie. È stato poi segnalato come anche l'assunzione di determinati farmaci antidiabetici, quali gli inibitori dell'SGLT-2, possa accentuare il rischio di traumi conseguenti a caduta. Nel Diabete di tipo 2 obesità e mortalità sono direttamente legate tra loro⁽⁸⁾ e l'obesità è una condizione molto frequente in presenza di diabete, spesso all'interno del noto quadro clinico definito come sindrome metabolica (associazione di insulino-resistenza, alterazioni del metabolismo glucidico, dislipidemia, ipertensione arteriosa, iperuricemia, obesità centrale). Tale condizione clinica è associata allo sviluppo di complicanze vascolari. e in particolare ad un'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica, disfunzione del ventricolo sinistro e scompenso cardiaco. Dall'ultimo rapporto OCSE emerge che l'obesità è un vero e proprio pericolo per la salute della popolazione e che una persona gravemente obesa ha un'aspettativa di vita 8-10 anni inferiore rispetto ad una persona normopeso. L'obesità è costosa ed impone oneri sempre maggiori ai sistemi sanitari sia per il trattamento della patologia in sé, sia per le patologie correlate o da essa derivanti. La spesa sanitaria per una persona obesa è superiore del 25% a quella per una persona con peso normale ed i costi crescono in maniera esponenziale con l'aumentare dei chili in eccesso. Nella maggior parte dei paesi OCSE l'obesità

è responsabile di circa l'1-3% della spesa sanitaria totale (5-10% negli Stati Uniti). Con l'aumento delle malattie legate all'obesità, i costi indicati saliranno rapidamente nei prossimi anni.

Tutte le condizioni appena descritte impattano in modo significativo anche sul rischio caduta e fratture. In modo particolare le donne affette da diabete, a pari condizioni di età e BMI rispetto alle non diabetiche, presentano un rischio molto più elevato di frattura di anca e di omero prossimale⁽⁹⁾.

Un Rapporto recente dell'AIFA riporta che un paziente su due oltre i 65 anni assume giornalmente tra i 5 e i 9 farmaci diversi; oltre il 60% della stessa popolazione manifesta scarsa aderenza nella gestione delle terapie per diabete, depressione, ipertensione e osteoporosi; gravi rischi provengono dall'inappropriatezza prescrittiva, dall'interazione tra farmaci, ma anche dalla sempre più difficile aderenza da parte del paziente a regimi polifarmacologici complessi. Da questo punto di vista i pazienti diabetici adulti e anziani possono comunemente rappresentare un paradigma in funzione non solo della complessità del controllo glicometabolico (equilibrio tra dieta, attività fisica e diversi ipoglicemizzanti o addirittura iniezioni di insulina, in relazione ai valori glicemici misurati), ma anche dalla necessità di farmaci per controllare tutti i fattori di rischio correlati allo sviluppo delle complicanze del diabete. Nel paziente diabetico pluricomplicato inabile con queste caratteristiche tale carico gestionale ricade con non poche ripercussioni, ed al pari di altre grandi patologie croniche disabilitanti, sul care giver⁽¹⁰⁾.

La Depressione è associata con alta prevalenza al diabete mellito nella popolazione anziana e quando non trattata è associata ad un alto rischio di demenza e mortalità. Deficit visivi gravi coinvolgono circa 1 su cinque dei pazienti diabetici anziani, mentre un deficit uditivo ha un'incidenza doppia rispetto ai non diabetici di pari età, probabilmente legata alla sofferenza vascolare e neuropatica⁽⁹⁾.

Non in ultimo la neuropatia diabetica dolorosa se non controllata, è nel malato fragile innesco di una spirale di eventi avversi che vanno dalle cadute alla depressione all'isolamento sociale fino alla grave disabilità. Le donne diabetiche anziane sono infine esposte anche ad un sensibile incremento del rischio di incontinenza e dei disturbi urinari⁽⁹⁾.

In sintesi la patologia diabetica, sebbene con diverse gradazioni, sembra possedere tutte le caratteristiche per configurarsi come denominatore di una ampia quota della popolazione anziana occidentale definibile "Fragile" cioè un paziente che presenti almeno tre dei seguenti 5 sintomi: scarsa attività fisica,

debolezza muscolare, basse performance, astenia o facile faticabilità, calo ponderale inintenzionale (sarcopenia? Amputazioni? AOC? Neuropatia? Declino cognitivo? Scompenso cardiaco? stroke? deficit visivi o uditivi? Dialisi?)^(4-7,9). Un Diabetico Fragile è in genere un paziente caratterizzato da alto rischio di ricovero ospedaliero, da più lunga e complessa ospedalizzazione, da maggior rischio infettivo e più difficile reinserimento sul territorio; spesso, quando pluricomplicato, può anche rapidamente evolvere verso una condizione di terminalità.

DIABETE E CANCRO

Queste due condizioni di malattia condividono molti aspetti comuni: grande impatto epidemiologico, importanti ricadute cliniche e alti costi sociali. Sono due ambiti patologici che hanno in comune molti fattori di rischio e si manifestano insieme in una considerevole quota di casi. I farmaci utilizzati per il diabete possono potenzialmente influire sull'insorgenza o meno del cancro, mentre alcune terapie antitumorali aumentano invece il rischio di diabete. Inoltre la coesistenza delle due malattie aumenta significativamente la complessità clinica fino a rendere problematiche le cure e aumentare il rischio di morte⁽¹¹⁾. Ma ci sono anche altri aspetti che accomunano queste due malattie nel loro decorso, seppur uno più tumultuoso e l'altro più subdolo. Si pensi infatti a due grandi manifestazioni cliniche come il Dolore e la Disabilità, delle quali sia il diabete sia il cancro sono grandemente responsabili.

La questione poi del controllo glicometabolico, soprattutto nei contesti più avanzati di malattia e di maggior intensità assistenziale, risulta ancora difficile da affrontare in assenza di raccomandazioni e linee guida codificate condivise⁽¹²⁾.

DIABETE E DOLORE

In base a un recente studio inglese⁽¹³⁾ è emerso che il dolore riguarda circa il 34% della popolazione diabetica osservata e in particolare mette in luce come non interessi in maniera esclusiva i pazienti con neuropatia diabetica grave (che nel 40% dei casi non presentano un dolore significativo), ma anche quelli che di fatto non ne sono affetti (26% dei casi). Questo suggerisce come il legame tra diabete e dolore possa avere molteplici sfaccettature: si tratta di un legame diretto, come emerge chiaramente nella neuropatia diabetica dolorosa, ma può essere anche un legame indiretto, come nel dolore ischemico della vasculopatia periferica, oppure ancora può essere un dolore

totalmente indipendente dalla patologia diabetica, ma la cui gestione terapeutica viene condizionata dalla presenza del diabete (ad es. l'impiego di corticosteroidi nel trattamento di artralgie, discopatie, nel dolore oncologico, ecc).

Differenti eziologie sottendono differenti meccanismi fisiopatologici, non sempre definibili in maniera limpida, ma fondamentali nella scelta dell'opzione terapeutica più mirata, che va inserita nella già complessa polifarmacoterapia di base. In particolare la gestione del dolore neuropatico merita un'attenzione in più: per le sue caratteristiche intrinseche, tale dolore spesso determina una sintomatologia non tanto intensa, quanto costante e fastidiosa e impone l'impiego di farmaci specifici come antiepilettici o antidepressivi, da gestire con attenzione e preferibilmente da clinici esperti, per il loro elevato rischio di interazione o di accumulo, soprattutto nel paziente con funzionalità renale compromessa.

Il dolore viene spesso posto in secondo piano rispetto ad altre problematiche connesse al diabete, forse perché se ne percepisce un impatto meno diretto sullo sviluppo di complicanze rischiose per la vita. D'altro canto la sua insorgenza va di pari passo con la comparsa di queste stesse complicanze, influenzandole negativamente.

Recenti studi hanno messo in luce come la presenza di una sindrome dolorosa nel paziente diabetico determini, oltre ad un aggravamento dello stato di inabilità e dei sintomi depressivi, anche una significativa interferenza nel self-care e quindi nella messa in atto di quei provvedimenti che prevenivano l'insorgenza di complicanze nel lungo termine (attenzione nella dieta, attività fisica adeguata, aderenza alle prescrizioni ecc⁽¹⁴⁾).

L'importanza della gestione del dolore non va pertanto sottovalutata, ma va integrata nel progetto di cura globale del paziente, individuando in ogni situazione il provvedimento terapeutico più indicato, nell'ottica non solo di un miglioramento della qualità di vita, ma anche della prevenzione dello sviluppo di complicanze gravi sul lungo termine.

DIABETE E CARE GIVER

Estremamente ampia è la letteratura che si occupa del familiare caregiver di bambini e adolescenti con diabete, scarsa diventa invece quando si ha a che fare con l'età adulta o con gli anziani. La complessità del quadro sintomatologico del paziente anziano tende a spostare il focus e la priorità su altre tematiche quali il carico gestionale connesso alla complessità terapeutica o la fragilità legata a problematiche intrafamiliari.

La gestione terapeutica nel diabetico pluricomplicato contempla spesso l'inevitabile coinvolgimento di un familiare o comunque di una persona dedicata; raramente si può infatti parlare di autogestione. Self management e health literacy vanno quindi inseriti in una progettualità terapeutica dove semplificazione della terapia, educazione sanitaria e sostegno al caregiver assumono il ruolo di parole chiave per ottimizzare il processo di cura.

Il familiare caregiver è spesso di genere femminile, moglie o figlia, per lo più convivente con il paziente, gravato da una gestione che contempla sia il sostegno nello svolgimento delle attività di vita quotidiana che una gestione più specifica del diabete e delle altre patologie presenti^(10,15). Inoltre non ha solitamente una formazione specifica e si ritrova suo malgrado a doversi assumere la responsabilità della cura⁽¹⁶⁾; l'offerta di interventi finalizzati all'informazione e all'educazione potrebbe contribuire a fornire gli strumenti adeguati al caregiver nonché a supportare e alleviare l'estraneazione, la fatica e la solidutine di chi ogni giorno affianca tali malati⁽¹⁷⁾.

DISCUSSIONE

Le Cure Palliative costituiscono un approccio di cura teso al miglioramento della qualità di vita di quei pazienti e dei loro familiari che affrontano una malattia che ne mette a rischio la sopravvivenza. Agisce con la prevenzione e il sollievo dei sintomi attraverso la precoce e puntuale individuazione, valutazione e trattamento sia del dolore sia di tutti gli altri problemi fisici, psicologici, sociali o spirituali⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. In tutte quelle situazioni cliniche di malattia severa o complicata configurante un quadro generale di fragilità più o meno clinica e sociale, le Cure Palliative, incentrate sull'approccio globale alla persona ed alla sua famiglia, agiscono incontrando i bisogni reali di salute e supporto con quella flessibilità e modulazione delle cure che più si avvicina alla loro contingente situazione. Tutto questo intervenendo, per propria mission, oltre che in modalità di equipe multidisciplinare anche in setting diversi (casa ospedale RSA) e con diverse modalità assistenziali (domiciliare, ambulatoriale, ricovero in hospice o in DH).

Contestualmente, l'assistenza sanitaria – oggi soprattutto quella delle malattie croniche severe e inabilitanti – è sempre più impegnata nel raccogliere e nel tentare di soddisfare i molti bisogni dei pazienti e delle loro famiglie, con una modalità di intervento classicamente incentrate sul modello specialistico ambulatoriale con scarsa domiciliatura e ancor meno approccio psicosociale.

Il concetto di Cure Palliative per le ultime settimane di vita è inoltre comunemente superato dal momento che i pazienti e le loro famiglie manifestano molti problemi durante tutto il decorso della malattia, e ancor di più quando questa si complica o se ne aggiungono altre. Il concetto oggi ritenuto più appropriato è quello invece di intendere le Cure Palliative come una assistenza sanitaria offerta in qualsiasi momento dell'esistenza, in affiancamento (simultaneità) alle terapie normalmente appropriate, con un'intensità graduale e proporzionata alle necessità⁽²⁰⁾. Diversi studi, sebbene per ora solo nella popolazione oncologica, hanno già dimostrato come un approccio palliativo precoce possa migliorare la qualità di vita, favorire un contenimento dei costi ed essere utile nell'identificare obiettivi di cura personalizzati che incontrino i desideri del paziente e della famiglia con appropriatezza⁽²¹⁻²³⁾. Uno studio del 2010 ha addirittura mostrato in pazienti con neoplasia polmonare come l'aggiunta di cure palliative alla terapia standard possa migliorare anche la sopravvivenza, in modo statisticamente significativo⁽²⁴⁾.

Come il diabete mellito e le complicanze ad esso correlate possano richiedere un approccio palliativo è tanto concettualmente chiaro quanto poco evidente in letteratura, e ancor di meno nella pratica quotidiana. I motivi che concorrono a tale gap sono diversi e più o meno evidenti, in parte legati alle Cure Palliative ed in parte al Diabete. Le Cure Palliative, pur godendo di grande diffusione negli ultimi anni, sono ancora oggi ancorate ad un modo sbagliato di essere intese, anche tra le professioni sanitarie, e cioè di essere sinonimo di cure di fine vita⁽²⁵⁾. La loro crescita inoltre è tradizionalmente e fortemente legata a quella del cancro e dei servizi di oncologia dei quali sono, ancora oggi in moltissimi casi, principale derivazione. Infine gli studi di outcome research sulle cure palliative applicate ad ambiti non oncologici sono molto limitati, e prevalentemente in ambito neurologico (sclerosi multipla, demenza) e cardiologico (scompenso cardiaco) (ma quanti di questi sono diabetici?).

Il Diabete Mellito, da parte sua, rimane nell'immaginario collettivo (e molto anche tra le professioni sanitarie) un'alterazione della glicemia, una malattia di accompagnamento, quasi mai una condizione di malattia grave che predispone per un alto rischio di complicanze alla disabilità e alla morte come in realtà ci dicono numerosi dati di letteratura. Costituisce la sesta causa di morte nei paesi occidentali, e considerando la ritrosia della sua segnalazione nelle cause di decesso questo potrebbe essere un dato sottostimato⁽²⁶⁻³⁰⁾.

I dati relativi agli interventi di cura e alle modalità di gestione del paziente affetto da diabete in un setting di Cure Palliative sono altrettanto poveri⁽¹⁻²⁾. Pochissime e solo basate su opinione di esperti le linee guida ad hoc. Nella nostra esperienza in Cure Palliative, invece, la gestione del malato "Diabetico" o "anche diabetico", o ancora che "diventa diabetico", implica oltre che situazioni cliniche diverse, ognuna con le proprie specificità, anche numerosi snodi decisionali sia di carattere clinico sia psico sociale etico e comunicativo. L'intensità assistenziale richiesta è poi molto varia da caso a caso, ma quasi sempre la sua ricaduta sull'impegno assistenziale sia dell'equipe sia del caregiver è notevole.

CONCLUSIONI

Il diabete costituisce una subdola ma potente condizione di malattia cronica disabilitante nel mondo occidentale e nel terzo millennio. Con modalità, tempi, sfumature e intensità diverse, le sue complicanze aggravano e in molti casi criticizzano fino all'exitus la salute di molti pazienti anziani, ma non solo. Da solo per le sue complicanze avanzate o quando si aggiunge in comorbilità ad alte gravi condizioni, il diabete è sempre e comunque determinante nel condizionare un maggior impegno assistenziale e maggior carico di sofferenza per il paziente ed il suo caregiver.

In un futuro Sistema Sanitario ridisegnato dalle necessità della cronicità, dove la moltitudine della polipatologia (di cui il diabete è spesso la principale componente) variamente complicata stressa sempre di più il sistema ospedaliero, la domanda più forte sarà quella dell'assistenza personalizzata il più vicino a casa possibile e confacente ai bisogni reali⁽³¹⁻³²⁾. In tale contesto un approccio clinico multidisciplinare e globale di presa in carico, incentrato sulla persona e la sua famiglia, attivo a casa come in ospedale, in grado di favorire scelte condivise in momenti di criticità e di attivare precocemente i supporti psicologici e sociali nel momento più appropriato, sarà fortemente auspicabile.

Se però uno sviluppo innegabile permette oggi a molti malati oncologici di avere qualificata assistenza palliative, la stessa cosa non si può dire per i molti soggetti più o meno giovani ma affetti da diabete pluricomplicato o con plurime comorbilità che muoiono a tutt'oggi in reparti per acuti dopo l'ultima di una lunga serie di complicanze annunciate. Con quali tempi, modalità e intensità vada introdotto un supporto palliativo per un paziente con diabete complicato è tuttavia ancora da definire e nuovi studi sono certamente auspicabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Vandenhoute V. Palliative Care and Type II Diabetes: a need for New Guidelines? *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 27:444-45, 2010.
2. End of life Diabetes Care Commissioned by Diabetes UK Clinical Care Recommendations Second Edition October 2013. <https://www.diabetes.org.uk/end-of-life-care> accesso del 22 Nov 2016.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, et al. Diabetes in older Adults. *Diabetes Care* 35:2650-64, 2012.
4. Morley JE. Diabetes Sarcopenia and Frailty. *Clin Geriatr Med* 24:455-69, 2008.
5. Boockvar KS, Meier DE. Palliative care for frail older adults: "there are things I can't do anymore that I wish I could..." *JAMA* 296:2245-53, 2006.
6. Chen LK, Chen YM, Lin MH, Peng LN, et al. Care of elderly patients with diabetes mellitus: a focus on frailty. *Ageing Research Reviews* S18-22, 2010.
7. Atienzar P, Abizanda P, Guppy A, Sinclair AJ. Diabetes and Frailty: an emerging issue. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 12:110-16, 2012.
8. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* 370:233-44, 2014.
9. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, et al. Rates of complications and mortality in older patients with Diabetes Mellitus. The Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med* 174:251-58 2013.
10. Sinclair AJ, Armes DG, Randhawa G, Bayer AJ. Caring for older adults with diabetes mellitus: characteristics of carers and their prime roles and responsibilities. *Diabet Med* 27:1055-59, 2010.
11. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33:1674-85, 2010.
12. Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G. Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol* 53:515-24. doi: 10.1007/s00592-016-0839-z, 2016.
13. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 34:2220-24, 2011.
14. Krein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, et al The effect of chronic pain on diabetes patients' self management. *Diabetes Care* 28:65-70, 2005.
15. Aikens JE, Zivin K, Trivedi R, Piette JD. Diabetes self-management support using mHealth and enhanced informal caregiving. *J Diabetes Complications* 28:171-76, 2014.
16. Spadin P. [The caregiver of a person with Alzheimer's disease]. *G Ital Med Lav Ergon* 30 (3 Suppl B):B15-B21, 2008.
17. Rosland AM, Piette JD. Emerging models for mobilizing family support for chronic disease management: a structured review. *Chronic Illn* 6:7-21, 2010.
18. WHO Regional Office for Europe. Palliative Care for Older People: better practices 2011. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/.../E82933.pdf accesso del 22 Nov 2016.
19. Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med* 350:2582-90, 2004.
20. WHO Europe Better Palliative Care for Older People 2004. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/98235/E82933.pdf accesso del 22 Nov 2016.
21. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care – translating data in oncology into practice. *N Engl J Med* 369:2347-2351, 2013.
22. Morrison RS, Penrod JD, Cassel JB, Caust-Ellenbogen M, et al. Cost savings associated with US hospital palliative care consultation programs. *Arch Intern Med* 168:1783-90, 2008.
23. Dionisio R, Giardini A, De Cata P, Pirali B, et al. Diabetes Management in End of Life: A Preliminary Report Stemming From Clinical Experience. *Am J Hosp Palliat Care* 32: 588-93, 2015.
24. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, et al. Early palliative care for patients with metastatic non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:733-42, 2010.
25. Kelley AS, Meier DE. Palliative Care – A Shifting Paradigm. *N Engl J Med* 363:781-82, 2010.
26. McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, et al. Temporal trends in Recording of Diabetes on death certificates. *Diabetes care* 34:1529-33, 2011.
27. McEwen LN, Pomeroy NE, Onyemere K, Herman WH. Are primary care physicians more likely to record diabetes on death certificates? *Diabetes care* 31:508-10, 2008.
28. McEwen LN, Kim C, Haan M, Ghosh D et al. Diabetes reporting as a cause of death: results from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Diabetes Care* 29:247-53, 2006.
29. Murray C.J.L. Lopez AD, Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 369:448-57, 2013.
30. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, PeairsKS, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 300:2754-764, 2008.
31. Royal College of Physicians. Future Hospital: caring for medical patients. A Report from the Future Hospital Commission september 2013. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/future-hospital-commission> accesso del 22 Nov 2016.
32. Academy of Medical Royal Colleges, NHS Confederation. Changing Care, Improving Quality. Reframing the debate on reconfiguration 2013. <http://www.nhsconfed.org/resources/2013/06/changing-care-improving-quality-reframing-the-debate-on-reconfiguration> accesso del 22 Nov 2016.

Alimentazione e salute: cosa c'è di vero?

Food and health: is there any thru?



A. Bonaldi¹, A. Pezzana²

abonaldi@libero.it

RIASSUNTO

Cibo e alimentazione condizionano la nostra vita e la nostra salute. Non c'è dubbio che il modo di mangiare influisca sul nostro benessere, ma per ognuno di noi è sempre più difficile capire cosa faccia bene e cosa faccia male, interpretando la gran quantità di notizie – spesso contraddittorie – che giungono alla nostra attenzione, le opinioni di dietologi, gli inventori di nuove diete e i convincimenti individuali e culturali. Gli immensi interessi di tipo commerciale che si sono concentrati intorno a questi temi, in modo più o meno occulto controllano la ricerca, le nostre scelte e i comportamenti della gente.

In considerazione dell'importanza dell'argomento, Slow Medicine, in collaborazione con Slow Food, ha ritenuto utile proporre qualche riflessione sui temi di maggiore attualità (i grassi, le carni, gli zuccheri, gli integratori, le allergie alimentari), per dimostrare la fallacia di molti miti e per ricordare che ogni tentativo di trasformare in lineare ciò che è complesso, attribuendo ad un solo fattore gli esiti di un fenomeno composito, ci espone a grandi rischi. Siamo consapevoli che il tema non si presta a ingenui semplificazioni, che le nostre conoscenze sono in continuo divenire, che i risultati della ricerca possono essere presentati in modo seducente e che dogmi e sicurezze raramente sono ispirati da un innato desiderio di conoscenza, molto più spesso sono dettati da fatti contingenti, da posizioni ideologiche e da interessi di parte.

Concludiamo il nostro lavoro auspicando un ritorno al gusto di mangiare, al valore delle tradizioni e al rispetto della biodiversità e dell'ambiente, fornendo alcuni consigli basati, oltre che sulle conoscenze scientifiche, sul buon senso e sulla loro applicabilità.

¹ Presidente di Slow Medicine.

² Responsabile Area Cibo e Salute, Slow Food Italia.

Parole chiave Cibo, Salute, Diete, Slow Medicine, Slow Food.

SUMMARY

Food and nutrition affect our lives and our health. There is no doubt that the way we eat influences our health, but everyone finds it difficult to understand what is good and what hurts, interpreting such a vast amount of – often contradictory – information that comes to our attention: the dieticians' opinion, the creators of new diets, personal and cultural beliefs. The huge commercial interests that have focused on these issues, in a more or less subtle way, do control research, our choices and people's behaviour.

Given the importance of the subject, Slow Medicine, in collaboration with Slow Food, has considered useful to encourage reflection on its most topical issues (fats, meats, sugars, supplements, food allergies), in order to show the fallacy of many myths and to remember that any attempt to turn into linear what is complex, attributing to a single factor the results of a composite phenomenon, exposes us to great risks. We are aware that the subject doesn't support naïve simplifications, that our knowledge is constantly evolving, that the results of research can be presented in a seductive way and that dogmas and certainties are rarely inspired by an innate desire for knowledge, much more often they are dictated by contingent facts, ideological positions and partial interests.

We conclude our work wishing a return to the pleasure of eating, the value of traditions, respect for biodiversity and the environment, providing some recommendations – based on actual scientific knowledge as much as on common sense – and their applicability.

Key words Food, Health, Diets, Slow Medicine, Slow Food.

PREMESSA

Cibo e salute sono da sempre un binomio inscindibile e molte persone modificano la propria alimentazione affinché sia la più sana possibile, affidandosi, in varia misura, a notizie scientifiche non sempre sufficientemente controllate, opinioni di dietologi famosi, inventori di diete, valutazioni personali. Data l'importanza dell'argomento, Slow Medicine in collaborazione con Slow Food, ha ritenuto utile proporre qualche riflessione, sulla base delle conoscenze disponibili, nel rispetto dell'ambiente e della persona e, non ultimo, del gusto di mangiare.

Ciò che segue sono una serie di osservazioni su un tema di quotidiano confronto e sul quale molti sedicenti esperti elargiscono certezze, spesso labili sul piano scientifico, quanto solide sul versante delle convenienze, specie economiche. Non si tratta quindi di una revisione sistematica della sterminata e controversa letteratura in tema di alimentazione. Partendo da alcune questioni di attualità e da una serie di articoli che sono giunti alla nostra attenzione abbiamo cercato di farci qualche idea sull'argomento e su cosa fare o non fare di fronte alle scelte che quotidianamente siamo costretti a compiere.

A questo fine abbiamo cercato, per quanto possibile, di mantenere un atteggiamento di buon senso, di genuina curiosità e di valutazione critica nei confronti dei dogmi e dei miti della scienza, utilizzando i diversi argomenti per ricordare che ogni tentativo di attribuire una sola causa a fenomeni complessi è molto rischioso, che i risultati della ricerca possono essere presentati in modo seducente e che dogmi e sicurezze raramente sono ispirati da un innato desiderio di conoscenza, molto più spesso sono dettati da fatti contingenti, da posizioni ideologiche e da interessi di parte.

Siamo consapevoli che l'argomento è particolarmente complesso e non si presta a ingenue semplificazioni, che la scienza è in progressivo lento divenire e che le nostre conoscenze sono labili e transitorie. Comunque, speriamo che oggi, a qualcuno dei lettori questi appunti possano essere utili, ... domani è un altro giorno, si vedrà.

I RISCHI DI CONSIDERARE LINEARE CIÒ CHE È COMPLESSO

Non c'è alcun dubbio che l'alimentazione, oltre che motivo di sostentamento e piacere, sia un fattore im-

portante per la nostra salute e che molte malattie, nel bene o nel male, siano influenzate da ciò che mangiamo. È quindi del tutto fondata l'attenzione che il mondo scientifico ha riposto nell'arduo tentativo di spiegare il ruolo dei diversi componenti della dieta nella prevenzione ovvero nella genesi delle malattie. In questa corsa alla ricerca di spiegazioni, sono stati isolati e studiati gran parte degli elementi presenti nei cibi, spesso con risultati contrastanti e conclusioni fantasiose. Per esempio, per verificare il ruolo dell'alimentazione nel cancro, da un libro di cucina, sono stati selezionati a caso 50 ingredienti. L'80% di questi ingredienti era stato effettivamente studiato a questo scopo e il 72% dei 264 studi rinvenuti, metteva in evidenza un'associazione con il cancro: positiva nel 54% dei casi e negativa nel rimanente 46%⁽¹⁾.

A parte il fatto che i cibi buoni e cattivi si distribuivano, quasi equamente, da una parte e dall'altra, la cosa più interessante che emerge dallo studio è che spesso, per lo stesso elemento, le ricerche giungevano a conclusioni esattamente opposte, dimostrando cioè, che l'elemento prescelto poteva comportarsi sia come fattore di rischio che come fattore protettivo (Figura 1). I fisici quantistici sarebbero entusiasti di questi clamorosi risultati, assai meno le persone comuni, che dovrebbero poi decidere a chi credere e soprattutto cosa fare.

La possibilità di giungere a conclusioni ambivalenti è il pericolo delle eccessive semplificazioni, quando si cerca cioè di trasformare in un processo lineare ciò che è complesso. Di fatto, alimenti e malattie sono legati da un fitto sistema di relazioni che restano in gran parte ignote, per cui il tentativo di isolare un componente, qualunque esso sia (grassi, proteine, zuccheri, vitamine o sali minerali), attribuendogli poteri malefici o benefici, è un procedimento molto rischioso e spesso fallace. La natura, infatti, evolve attraverso sperimentazioni prive di scopo, che raggiungono risultati in tempi molto lunghi, mediante piccoli errori, ripetitivi e localizzati. La ricerca scientifica fa esattamente l'opposto: pretende di raggiungere risultati immediati, modificando equilibri duraturi e complessi, intervenendo su singoli fattori. La natura, però, non si fa imbrogliare così facilmente e in relazione alle circostanze dello studio e alle modalità di conduzione della ricerca, può far emergere risultati discordanti che possono poi generare grossolani errori interpretativi ed enormi rischi per la salute⁽²⁾. È ciò che è successo, ad esempio, con gli isomeri trans dei grassi insaturi che sono stati "creati" artificialmente dall'uomo, convinto che scienza e tecnologia potessero fare meglio e più

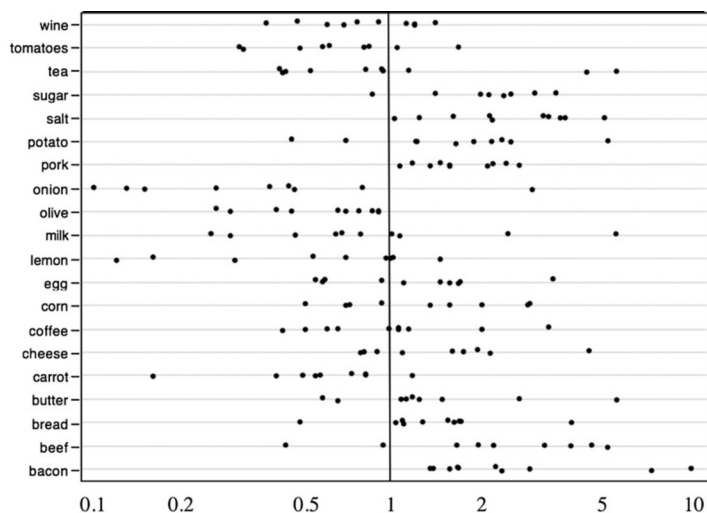


Figura 1 Ogni punto rappresenta uno studio: a sinistra gli studi che hanno trovato un effetto protettivo, a destra quelli che hanno dimostrato un aumento del rischio di cancro.

velocemente della natura, ma esponendosi ingenuamente agli effetti di ciò che ignoriamo.

Il ragionamento era semplice e lineare: siccome i grassi saturi (burro, panna, lardo) fanno male, prendiamo degli oli (che non fanno male) e li trasformiamo in grassi solidi di origine vegetale (margarine) che oltre ad essere appetibili faranno sicuramente bene. Logica impeccabile: peccato che le margarine, come si è scoperto solo molti anni dopo, siano dannose per la salute e oggi molti Paesi si affrettano a toglierle dal commercio.

Spesso i proclami dietetici si basano su deboli prove scientifiche e i loro effetti a lungo termine possono essere devastanti per la salute, tanto che in un recente editoriale del BMJ, Richard Smith, a proposito delle linee guida sul consumo di grassi saturi, si chiede, non metaforicamente, se alcune diete possano essere considerate un “crimine di massa”⁽³⁾. Va poi ricordato che gran parte della ricerca in campo alimentare è finanziata dalle aziende che ovviamente sono più interessate a sostenere il mercato che a promuovere la salute dei cittadini. Basti pensare che su 76 studi sponsorizzati dall’industria alimentare, pubblicati nel 2015, 70 riportavano risultati favorevoli ai loro specifici interessi commerciali.

I cibi studiati riguardavano: bevande zuccherate, prodotti caseari, uova, cereali per la colazione, carne di maiale e di manzo, prodotti a base di soia, supplementi dietetici, succhi di frutta, mirtilli, noci e cioccolato⁽⁴⁾.

DIETE PER TUTTI I GUSTI

Quando si parla di alimentazione è davvero difficile distinguere ciò che è stato validato sul piano scien-

tifico dall’opinione di qualche “autorevole” esperto e, d’altra parte, i media (internet in particolare), non ci aiutano certo a rendere questo compito meno difficile.

Scoprire, per esempio, che l’ossidazione delle proteine danneggia in modo irreversibile, le cellule non significa che la somministrazione di antiossidanti protegga le cellule e prolunghi la sopravvivenza degli esseri umani. Allo stesso modo scoprire che l’osteoporosi è un fattore di rischio per le fratture spontanee delle ossa non vuol dire che l’assunzione di calcio riduca le fratture e sia esente da rischi. Alla base di queste scorciatoie logiche, a parte l’esistenza di specifici interessi di mercato, c’è una vasta ignoranza di come procede la ricerca scientifica, nonché la diffusione da parte dei media di notizie non controllate che danno per certo ciò che è solo ipotetico e prospettano, sulla base di risultati del tutto preliminari, immediati vantaggi per l’uomo.

Allo scopo di individuare il ruolo dei diversi fattori dietetici sulla salute, ogni anno, sono condotti migliaia di studi. L’alimentazione è uno dei campi più prolifici di ricerca ma anche uno di quelli più difficili da valutare. Le persone, infatti, tendono a dimenticare facilmente cosa hanno mangiato, dimostrano una sorta di compiacente amnesia per certi alimenti (aperitivi, snacks e dolci in particolare) e, stando a quanto riportato nei questionari, mangiano in modo assolutamente sobrio, tanto che in molti casi l’introito energetico risulterebbe addirittura incompatibile con la vita⁽⁵⁾. Inoltre, possono trascorrere decenni tra il consumo di un certo alimento e la manifestazione dell’evento cui è associato, spesso le abitudini alimentari cambiano nel tempo e, infine, vi

sono innumerevoli fattori confondenti che possono inficiare le conclusioni, attribuendo erroneamente un rapporto di causa-effetto quando si tratta di una semplice associazione.

Spesso gli studi clinici randomizzati (RCT) smentiscono quello che è stato suggerito dagli studi osservazionali e l'opinione pubblica è frastornata dalle raccomandazioni confuse e spesso contraddittorie che giungono dal mondo scientifico. Dato che in letteratura si può trovare un po' di tutto, molti specialisti asseriscono di riferirsi a studi scientifici (senza, peraltro, preoccuparsi della qualità dei dati), ma riportano solo le ricerche che danno loro ragione e avvalorano le loro "ricette", magari estrapolando i dati in modo ingegnoso.

Tutto ciò contribuisce a creare nel pubblico un generale senso d'incertezza, di ansietà e di sfiducia nella scienza e a dar voce ad una pleora di fantasiosi consigli, aneddoti e annunci di successi straordinari destinati ad essere sconfessati di lì a poco, che spesso nascondono solo pericolose speculazioni. Basta un rapido sguardo a ciò che propone il web per rendersi conto che milioni di persone, per dimagrire, perché indotte dalla moda, per convincimenti personali o per motivazioni etiche, seguono i regimi dietetici più bizzarri.

Alcune diete consistono nell'eliminazione totale degli alimenti di origine animale (vegetariane e vegane), altre privilegiano proprio le proteine e i grassi di origine animale (Atkins), altre ancora prevedono una forte riduzione dei carboidrati, oppure si basano su ciò che mangiavano i nostri antenati preistorici (paleolitica, cacciatori-raccoglitori) o scelgono gli alimenti sulla base dell'acidità o dell'alcalinità dopo che l'alimento è stato metabolizzato. Alcuni "specialisti" consigliano di mangiare solo prodotti crudi, altri si concentrano sulla distribuzione dei pasti, alcuni suggeriscono di mangiare qualsiasi cosa ma solo a determinati orari, mentre altri raccomandano periodi di digiuno, per esempio in corrispondenza della luna nuova. Alcuni sono ancora più fantasiosi, raccomandano, per esempio, di mangiare per due giorni alla settimana solo alimenti di colore viola o per una settimana solo minestrone, ma, in questo caso, senza alcun limite quantitativo!

LA PAURA DEI GRASSI SATURI È ANCORA GIUSTIFICATA?

Quest'anno, per la prima volta dal 1980, le linee guida per la dieta degli americani (Dietary Guidelines

for Americans), che vengono aggiornate ogni 5 anni da un comitato di esperti del governo USA, hanno tolto la raccomandazione di limitare il consumo di alimenti ad alto contenuto di colesterolo come uova, carne, latte e formaggi⁽⁶⁾.

Le nuove raccomandazioni sono state accolte con grande stupore e con un certo senso di smarrimento da parte di milioni di persone a cui per anni è stato insegnato che per diminuire il rischio di malattie cardiovascolari dovevano seguire una dieta a basso contenuto di colesterolo e di grassi saturi. Oggi, a distanza di oltre un trentennio, si scopre che le privazioni e i sacrifici imposti da rigorosi regimi dietetici sono stati inutili perché queste raccomandazioni si basavano su studi epidemiologici errati o di bassa qualità e che, pertanto, è necessario cambiare rotta. A dire il vero le linee guida americane mantengono la raccomandazione di contenere entro il 10% le calorie provenienti dai grassi saturi, ma ciò ha sollevato forti critiche dalla comunità scientifica. Vi sono, infatti, prove convincenti che i rischi associati al consumo di grassi siano stati gonfiati, che le diete ad alto contenuto di grassi polinsaturi e basso di grassi saturi non modificano il rischio di malattie cardiovascolari⁽⁷⁾, che il livello di colesterolo-LDL circolante non è influenzato dalla dieta a basso contenuto di colesterolo (ad eccezione di qualche piccolo sottogruppo con particolari caratteristiche genetiche)⁽⁸⁾ e che una dieta troppo ricca di carboidrati (in sostituzione dei grassi saturi) può essere dannosa per la salute. Sostituire le calorie assunte con i grassi, con quelle provenienti dagli zuccheri e dalle bevande dolcificate, aumenta, infatti, il rischio di obesità e diabete tipo 2⁽⁹⁾. Un'interessante sintesi del dibattito e delle iniziative che hanno accompagnato queste raccomandazioni si può trovare nel libro di Nina Teicholz, "The big fat surprise"⁽¹⁰⁾, che mette in luce oltre alla debolezza delle prove scientifiche a sostegno di tale ipotesi anche e il ruolo chiave dei potenti interessi economici implicati nella vicenda.

In effetti, gli studi a sostegno di questa ipotesi si stanno moltiplicando e una recente revisione sistematica degli studi pubblicati su questo argomento tra il 1977 e il 1983, ha concluso che le limitazioni dietetiche di grassi saturi e colesterolo come mezzo per prevenire le malattie cardiovascolari, non solo devono essere riviste ma, sulla base dei dati allora disponibili, non avrebbero dovuto neppure essere emanate⁽¹¹⁾.

La questione rimane, comunque, non ancora del tutto chiarita, perché una recente Cochrane Review suggerisce che diminuendo il consumo di grassi saturi per almeno due anni si ottiene una modesta ma significativa riduzione del rischio di eventi vascolari, senza,

però, modificare la mortalità generale, né quella per malattie cardiovascolari. Si è visto, peraltro, che l'effetto protettivo, limitato agli eventi cardiovascolari, si manifesta solo se i grassi saturi sono sostituiti da grassi polinsaturi (olio di semi e di oliva, frutta secca, pesce), ma non si manifesta se sono sostituiti con carboidrati o proteine⁽¹²⁾.

È stato invece chiarito che i grassi insaturi trans (margarine), utilizzati soprattutto nelle preparazioni industriali per aumentare la conservabilità e la palatabilità degli alimenti, sono dannosi per la salute, tanto che la Danimarca li ha tolti dal commercio. Una meta analisi ha calcolato, al riguardo, che aumentando del 2% la quantità di energia proveniente dagli acidi grassi trans si registra un incremento del 23% nell'incidenza di disturbi cardiaci⁽¹³⁾.

Dopo anni di classificazione come "GRAS" (Generally Recognized As Safe) con generiche indicazioni alla riduzione del loro apporto, nel giugno 2015 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha dato indicazione per l'abolizione degli acidi grassi trans dagli alimenti destinati ai consumatori americani⁽¹⁴⁾.

In conclusione, i dati oggi disponibili suggeriscono che grassi e colesterolo sono costituenti essenziali della dieta e che il loro ruolo come principale causa dell'infarto e delle malattie cardiovascolari è stato sopravvalutato. La prospettiva di ridurre tale rischio concentrandosi su singoli fattori dietetici non offre garanzie di successo, anzi, la loro sostituzione con carboidrati, specie se raffinati, può avere contribuito ad aumentare l'obesità e il diabete di tipo 2.

ZUCCHERI E BEVANDE

ZUCCHERATE: I NUOVI VELENI

Il cambiamento delle abitudini alimentari e in particolare il consumo eccessivo di zuccheri raffinati pare sia uno dei principali fattori di rischio implicati nel progressivo aumento dell'incidenza del diabete tipo 2, dell'obesità e delle malattie cardiovascolari.

A dire il vero l'associazione tra consumo di zuccheri e incidenza di malattie cardiovascolari non è proprio una novità e non a caso un editoriale del BMJ del 2013, ricordava il libro *Pure, White and Deadly*, scritto dal fisiologo britannico John Yudkin oltre 40 anni fa, in cui ipotizzava che il consumo di zuccheri fosse associato all'insorgenza di malattie cardiovascolari. Tale ipotesi, basata su studi di tipo osservazionale, non fu però presa in seria considerazione dalla comunità scientifica e fu efficacemente contrastata

dall'industria dello zucchero che vedeva seriamente minacciati i propri interessi economici⁽¹⁵⁾.

Intanto la ricerca è andata avanti e diversi studi hanno messo in evidenza che il consumo di zucchero ed in particolare l'uso abituale di bibite zuccherate sono associati ad una più elevata incidenza di carie, malattie cardiovascolari, diabete tipo 2 e obesità, soprattutto nelle persone geneticamente predisposte⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Sebbene si tratti di un'associazione e non della dimostrazione di un rapporto di causalità, è ragionevole pensare che la riduzione del consumo di bevande zuccherate possa conseguire benefici effetti sulla salute. Tant'è che proprio quest'anno l'OMS ha raccomandato di contenere il consumo di zucchero a meno del 10% dell'introito calorico totale e preferibilmente entro il 5% (circa 25 grammi per un adulto normopeso)⁽¹⁹⁾, invitando i governi ad aumentare la tassazione delle bevande zuccherate⁽²⁰⁾. È stato infatti dimostrato che l'aumento delle tasse (di almeno il 20%) su bevande zuccherate, zucchero e snacks, può modificare le abitudini alimentari, soprattutto nei gruppi a reddito più basso^(21,22) e che una riduzione delle porzioni delle confezioni di alimenti e bevande zuccherate può contribuire a ridurre l'apporto calorico giornaliero⁽²³⁾.

Negli Stati Uniti la campagna d'informazione per limitare il consumo di zucchero ha pesantemente colpito i produttori di bevande zuccherate che ovviamente non hanno tardato a mettere in atto adeguate contromisure. La Coca-Cola, per esempio, attraverso i finanziamenti elargiti all'organizzazione non-profit «Global Energy Balance Network», ha incaricato alcuni autorevoli studiosi di diffondere nell'opinione pubblica l'ipotesi che l'epidemia di obesità registrata nelle popolazioni occidentali non è attribuibile all'eccessivo apporto calorico, bensì alla mancanza di attività fisica⁽²⁴⁾. A questo riguardo, il suo amministratore delegato ha dichiarato di aver speso (dal 2010) ben 120 milioni di euro per finanziare la ricerca nel campo dell'obesità: un atteggiamento davvero filantropico, se non fosse connesso al fatto che gli studi finanziati dall'industria dello zucchero (Coca-Cola, Pepsi, ...) hanno 5 volte maggiori probabilità di non trovare alcun legame tra bibite zuccherate e obesità rispetto agli studi che non riportano conflitti d'interesse⁽²⁵⁾.

QUANTO RISCHIO MANGIANDO

LA CARNE?

Nel mese di ottobre del 2015, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro dell'OMS (IARC), ha valutato il ruolo cancerogenico delle carni rosse e di quelle lavorate⁽²⁶⁾.

Sulla base di circa 800 studi condotti negli ultimi 20 anni, lo IARC ha inserito tra le sostanze probabilmente cancerogene del gruppo 2A, le carni rosse: manzo, vitello, maiale, agnello, cavallo e oca. Il giudizio è fondato sui risultati di studi epidemiologici che dimostrano un piccolo incremento del rischio d'insorgenza del tumore del colon-retto, del pancreas e della prostata, nelle persone che hanno un elevato consumo di carni rosse. Le prove disponibili sono limitate, non si può quindi escludere che l'associazione sia attribuibile ad altre cause concomitanti. Tuttavia, dato il grandissimo numero di persone esposte anche il controllo di un piccolo rischio potrebbe avere importanti ricadute per la salute pubblica. Le carni lavorate (quelle cioè che sono sottoposte a vari tipi di lavorazione prima di essere consumate), come ad esempio: gli hot dogs, il prosciutto, gli insaccati, la carne salata, affumicata e in scatola, sono state invece classificate nel Gruppo 1. Ciò significa che vi sono prove sufficienti per sostenere che il loro consumo abituale può provocare il cancro del colon-retto. Ma quanto è grande questo rischio? Il documento dello IARC ci dice che il livello di rischio è correlato con la quantità di carne consumata: 50 gr di carne al giorno aumenta il rischio relativo di sviluppare il cancro del colon del 18%.

Allora questo rischio è grande o piccolo? Per avere senso dobbiamo chiederci: il 18% in più, di che cosa? È chiaro, infatti, che senza conoscere il valore di riferimento è impossibile calcolare quanto valga il 18%. Se siamo al mercato e ci dicono che la carne è aumentata del 18% è palese che non possiamo sapere il suo prezzo effettivo, anche se, in fin dei conti, è quello che veramente ci interessa. Analogamente, per cogliere l'effettiva dimensione di un rischio, gli autori dovrebbero dichiarare non solo la percentuale di incremento ma, sia pur in modo approssimativo, anche il valore iniziale, cioè il rischio (assoluto) di sviluppare un cancro del colon-retto (quantomeno nella popolazione generale e preferibilmente in altri gruppi selezionati). A questo proposito è interessante notare che, in casi analoghi, solo poco più della metà degli articoli pubblicati sulle principali riviste mediche riporta l'informazione sull'entità del rischio iniziale, lasciando così indeterminato l'effettivo valore pratico delle conclusioni⁽²⁷⁾.

Rispondere a questa domanda non è però così semplice, perché il rischio assoluto è diverso per ciascuno di noi, dato che dipende da molti fattori individuali quali, ad esempio, il sesso, l'età, la familiarità, la durata dell'esposizione, la presenza di altre malattie, le abitudini e l'insieme degli stili di vita. Per avere un'idea approssimativa del rischio assoluto di sviluppare

un tumore del colon retto possiamo far riferimento all'incidenza di tali tumori nella popolazione generale che in Italia è pari a 70 nuovi casi/anno nei maschi e 38 nelle femmine, ogni 100.000 persone⁽²⁸⁾. A causa del consumo di carni lavorate, il rischio individuale (annuo) d'insorgenza di tumore passerebbe quindi da 0,07% a 0,0826% (il 18% in più) nei maschi e da 0,038 a 0,0448 nelle femmine. È del tutto evidente che un aumento del 18% del rischio relativo o dello 0,0126 del rischio assoluto, benché identici dal punto di vista statistico, vengono percepiti dalla gente in modo assolutamente diverso. Va peraltro sottolineato che anche un piccolo rischio individuale può generare importanti problemi di salute quando il numero di persone esposte, come nel caso della carne, è molto grande.

Un altro modo interessante per farci un'idea dell'entità del rischio potrebbe essere quello di confrontarlo con altri rischi simili. Si calcola, per esempio, che il rischio attribuito alle carni processate sia circa 1/30 di quello riscontrato tra fumo di sigaretta e cancro del polmone: 1 milione di morti/anno nel mondo per fumo di sigaretta e 34.000 per il consumo di carne lavorata⁽²⁹⁾.

Quanto sopra esposto non intende affatto minimizzare l'azione dei fattori di rischio sulla salute, ma porre l'accento sul fatto che i risultati della ricerca scientifica possono essere presentati da punti di vista diversi, in modo da minimizzare o amplificare la percezione soggettiva dell'entità dei risultati. Comunque sia, il consumo di carne, specie se lavorata, aumenta il rischio di tumori al colon retto e pertanto, senza farsi prendere dal panico né costringersi a un'esclusione assoluta, è utile attenersi alle raccomandazioni dell'OMS e ridurre il consumo, orientando preferibilmente la dieta in senso vegetariano.

MICROBIOMA: DOBBIAMO AVERE

PIÙ CURA DEI NOSTRI MICROBI

I microbi, con i quali condividiamo il 38% dei geni, sono presenti sulla terra da almeno tre miliardi e mezzo di anni ma ne conosciamo l'esistenza da meno di 300 anni e solo da 150 abbiamo scoperto che alcune specie (molto poche rispetto a quelle esistenti) possono essere dannose per l'uomo. I microbi sono ovunque e la stragrande maggioranza di loro svolge funzioni essenziali per la vita; basti pensare alla fermentazione del pane, del vino o dei formaggi. Insomma, senza microbi non ci sarebbe vita sul pianeta.

Il corpo umano è letteralmente coperto da microbi e il nostro intestino ne accoglie migliaia di miliardi, più del numero complessivo di cellule che costituiscono il cervello. All'insieme dei microbi che albergano nell'intestino è stato dato il nome di microbioma. Negli ultimi anni si è scoperto che esso esercita un ruolo chiave, oltre che sulla digestione e l'assorbimento dei vari nutrienti, anche sul funzionamento del sistema immunitario. Studi recenti, inoltre, hanno messo in luce che a causa del cambiamento delle abitudini alimentari (diffusione di cibi industriali sterili e raffinati) c'è stata una progressiva riduzione delle specie di batteri presenti nel microbioma e che tale riduzione può essere almeno in parte responsabile dell'incremento di un ampio spettro di patologie croniche, quali: le malattie intestinali, il diabete, l'obesità, il cancro (colon, seno), l'asma, la dermatite atopica e la depressione⁽³⁰⁾.

È del tutto evidente che l'alimentazione agisca sulla composizione del microbioma umano. In particolare, sembra che alcuni componenti dei cibi (detti "prebiotici"), quali ad esempio le fibre indigeribili contenute nei porri, aglio, cipolla, crusca di grano, broccoli, frutta secca, legumi, ecc, così come i microorganismi presenti nello yogurt, nei latticini fermentati e nel formaggio (detti "probiotici") favoriscono la crescita della flora intestinale e la diversità delle specie, contribuendo al nostro benessere.

È stato viceversa dimostrato che l'uso diffuso e inappropriato di antibiotici può danneggiare seriamente la biodiversità dei microorganismi e delle specie simbiotiche che normalmente colonizzano l'intestino, con conseguenze deleterie per la nostra salute^(31, 32).

VITAMINE E INTEGRATORI: IL GRANDE BUSINESS

Le nostre idee su vitamine e sali minerali sono condizionate soprattutto dalle immagini dei marinai decimati dallo scorbuto (deficit di vitamina C), dai bambini malformati dal rachitismo (deficit di vitamina D) e dalle persone affette da cretinismo endemico (deficit di iodio). In questi casi si trattava, però, di stati di malnutrizione cronica. Di fatto, le vitamine e i sali minerali normalmente contenuti nei cibi di una dieta variata, soddisfano ampiamente tutte le nostre necessità.

Di norma, non c'è quindi bisogno di assumere separatamente vitamine e sali minerali, né ci sono dimostrazioni scientifiche che aumentare il loro consumo possa essere utile per migliorare le nostre difese contro le

infezioni, per proteggerci dal cancro o semplicemente per farci sentire più in forma. Tuttavia, nonostante sia chiaro che supplementi di vitamine e minerali non portino alcun beneficio per la salute e siano potenzialmente dannosi, negli USA, ne fa uso oltre la metà della popolazione e il fatturato di vendita, che nel 2010 ha raggiunto i 28 miliardi di dollari, è in continua crescita⁽³³⁾. L'Italia, nel 2014, con quasi 10 miliardi di euro, si collocava al primo posto delle vendite in Europa.

Può essere utile ricordare, inoltre, che i supplementi dietetici non sono prodotti così sicuri come si crede. Basti pensare che negli Stati Uniti, ogni anno, a causa di eventi avversi (palpitazioni, tachicardia, mal di testa, dolori addominali, nausea e vomito) associati al loro consumo si registrano 23.000 accessi al pronto soccorso e 2.000 ricoveri⁽³⁴⁾.

ALLERGIE E INTOLLERANZE

ALIMENTARI: ATTENTI

ALLE BUFALE!

La maggior parte della gente può mangiare di tutto senza particolari problemi (almeno nell'immediato), ma alcune persone possono sviluppare sintomi negativi, più o meno gravi, dopo l'ingestione di specifici alimenti. Tali reazioni possono essere dovute ad una allergia o ad una intolleranza alimentare.

Le allergie alimentari sono caratterizzate da una reazione avversa agli alimenti causata da un'anomala reazione immunitaria verso specifiche proteine contenute in alcuni cibi quali, ad esempio: latte, uova, arachidi, crostacei, frutta secca, soia. Le allergie possono manifestarsi in forma lieve o grave e in genere riguardano la cute (orticaria, dermatite, eczema) e il cavo orale (gonfiore delle labbra, voce rauca), ma possono interessare anche l'apparato gastroenterico, respiratorio e neurologico.

Le intolleranze alimentari, invece, non sono di natura immunitaria e si presentano generalmente con sintomi di diversa intensità, localizzati all'apparato gastro-intestinale.

Esse dipendono da difetti enzimatici, come nel caso del lattosio e del glutine o da sostanze farmacologicamente attive contenute in alcuni alimenti quali ad esempio l'istamina (vino, pomodori, formaggi stagionati), la caffeina, la solanina (patate).

Allergie e intolleranze alimentari riguardano il 4% della popolazione adulta, ma la percezione globale di "allergia alimentare" nella popolazione generale è ben più alta (intorno al 20%), molto proba-

bilmente perché sovra-diagnosticata. Negli ultimi anni, per diagnosticare un'allergia alimentare, si ricorre sempre più spesso a "test alternativi" (iridologia, analisi del capello, pulse test, biorisonanza, test citotossico, ecc.) o basati su tecnologie apparentemente molto innovative ma non validate sul piano scientifico, come i test elettrotermici (Vega test, Sarm test, Biostrength test e varianti). Tali test non sono, però, di alcun aiuto nella diagnosi di un'allergia alimentare⁽³⁵⁾.

A questo riguardo vale la pena di ricordare le raccomandazioni della Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC) e dell'Associazione Italiana di Dietetica e nutrizione clinica (ADI), definite nell'ambito del progetto, promosso da Slow Medicine, *Fare di più non significa fare meglio*⁽³⁶⁾: non eseguire i cosiddetti "test per le intolleranze alimentari" (esclusi i test validati per indagare sospetta celiachia o intolleranza al lattosio) (SIAAIC); non utilizzare i cosiddetti "test di intolleranza alimentare" come strumento per la terapia dietetica dell'obesità né per diagnosticare sospette intolleranze alimentari (ADI).

RISCOPRIAMO LE TRADIZIONI E I SAPORI DEI NOSTRI CIBI

Cibo e alimentazione sono uno dei più importanti settori industriali ed è indubbio che profitto e interessi economici influenzino il mercato e ciò che giunge sulle nostre tavole, utilizzando aggressive campagne pubblicitarie per orientare i consumi verso prodotti industriali potenzialmente dannosi per la salute. Concorrenza e prospettive di guadagno hanno portato alla concentrazione dei marchi in poche potenti compagnie. Basti pensare che oggi, dieci multinazionali, attraverso 500 marchi, controllano oltre il 70% del mercato mondiale degli alimenti, per un fatturato complessivo, stimato in oltre 450 miliardi di dollari.

Fortunatamente, attraverso associazioni internazionali come Slow Food⁽³⁷⁾, oggi diffusa in oltre 100 Paesi distribuiti in tutto il mondo, è in atto anche il tentativo di ridare valore al cibo, sostenendo, in tutto il mondo, i piccoli produttori che lavorano avendo cura di salvaguardare l'ambiente, preservando la biodiversità e promuovendo scelte consapevoli che tengano conto dei sapori, della stagionalità, della sicurezza e della freschezza dei cibi, prodotti e consumati a chilometro zero.

ALCUNI CONSIGLI

IN ORDINE SPARSO

Il settore dell'alimentazione è stracolmo di bufale e gli effetti sulla salute di ciò che mangiamo restano in gran parte sconosciuti. Nell'alimentazione c'è bisogno soprattutto di equilibrio, sia per quanto riguarda la combinazione degli alimenti, sia per quanto riguarda la quantità e la frequenza di assunzione. Sarebbe opportuno quindi avere più rispetto per la natura e riconoscere che raramente la risposta ai nostri quesiti è di tipo binario (sì o no).

In effetti, data l'enorme interconnettività tra i sistemi naturali, i processi biologici sono spesso l'espressione di fenomeni molto complessi entro i quali è assai difficile rinvenire certezze assolute: «ciò che fa la natura è rigoroso fino a prova contraria, ciò che propongono gli uomini e la scienza è difettoso fino a prova contraria», ci ricorda Nassim Taleb nel suo bel libro *Antifragile*⁽²⁾.

Per orientare le nostre decisioni in un mondo di messaggi controversi e poco chiari ma con conseguenze potenzialmente enormi sulla nostra salute, concludiamo con alcuni consigli pratici basati, oltre che sulle conoscenze, sul buon senso e sulla loro praticabilità.

1. Non c'è una dieta che vada bene per tutti, ma la dieta mediterranea è probabilmente una delle più equilibrate per le persone e per l'ambiente.
2. Mangiate un po' di tutto, in quantità moderata, privilegiando gli alimenti di origine vegetale.
3. Limitate il consumo di carni rosse, specie se lavorate.
4. Come introito di proteine preferite il pesce (meglio se di piccola taglia), i legumi consumati in associazione con cereali meglio se integrali e la frutta secca.
5. L'olio d'oliva è il grasso più salutare, da utilizzare prevalentemente crudo o in cottura a temperatura non troppo elevata. I grassi saturi sono oggi rivalutati se provengono da alimenti di elevato profilo qualitativo (formaggi tradizionali ricchi di microrganismi e yogurt).
6. Mangiate molta verdura (almeno 3 porzioni al giorno), meglio se di stagione e, se possibile, coltivata localmente. Anche la frutta è un'ottima fonte di sostanze protettive e fibra, ma per il suo contenuto di zuccheri è meglio non esagerare.
7. Limitate il consumo di alimenti industriali perché contengono spesso acidi grassi trans, zuccheri raffinati, sale e conservanti.
8. Zuccheri semplici e bevande zuccherate vanno consumati il meno possibile.
9. Riducete l'apporto di sale nella dieta abituale.

10. Usate l'alcool con moderazione, ma un bicchiere di vino ai pasti sembra faccia bene.
11. Bevete l'acqua del rubinetto, non demineralizzata.
12. Abbiate cura dei vostri microbi intestinali: non intossicatevi con antibiotici assunti inutilmente.
13. Non utilizzate supplementi di vitamine, minerali e integratori se non nei casi (molto rari) di documentata carenza.
14. Imparate a valorizzare il sapore e il gusto dei cibi tradizionali.
15. Non fatevi incantare da chi, con qualche test fantasioso, v'individua una certa allergia.
16. Fate attenzione a non ingrassare e godetevi la vita!

Un ringraziamento speciale a Marco Bobbio per i numerosi suggerimenti e le opportune modifiche del testo.

BIBLIOGRAFIA

1. Schoenfeld JD, Ioannidis JP. Is everything we eat associated with cancer? A systematic cookbook review. *Am J Clin Nutr* 97:127-34, 2013.
2. Taleb NN. *Antifragile. Il saggiatore*, 2013.
3. Smith R. Are some diets "mass murder"? *BMJ* 349:7654, 2014.
4. Nestlè M. Corporate Funding of Food and Nutrition Research Science or Marketing? *JAMA Internal Medicine* 176:13-14, 2016.
5. Archer E et al. Validity of US nutritional surveillance: National Health and Nutrition Examination Survey caloric energy intake data, 1971-2010. *PLoS One*;8:e76632, 2013.
6. Secretary of Health and Human Services and Secretary of Agriculture. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, February 2015. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf>.
7. Chowdhury R et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160:398-406, 2014.
8. Griffin J d et al Dietary Cholesterol and Plasma Lipoprotein Profiles: Randomized-Controlled Trials. *Curr Nutr Rep* 2:274-282, 2013.
9. Teicholz N. The scientific report guiding the US dietary guidelines: is it scientific? *BMJ*;351:4962, 2015.
10. Teicholz N. The big fat surprise. *Scribe*, 2014.
11. Harcombe Z et al. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*; 2 (1): e000196 DOI, 2015.
12. Hooper L et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*;6:CD011737, 2015.
13. Mozaffarian D et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 354:1601-13, 2006.
14. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm372915.htm>
15. Willett W C. Science souring on sugar. *BMJ* 346:8077, 2013.
16. Qi Q, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N Engl J Med* 367:1387-96, 2012.
17. Malik V S, Hu F B. Fructose and Cardiometabolic Health - What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. *J Am Coll Cardiol* 66:1615-1624, 2015.
18. Imamura F et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, metaanalysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 351:3576, 2015.
19. WHO - Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva, WHO, 2015. http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/.
20. WHO - Fiscal Policies for Diet and Prevention of Noncommunicable Diseases. Technical Meeting Report 5-6 May, Geneva, Switzerland, 2015.
21. Aguirre EK et al. Liberalising agricultural policy for sugar in Europe risks damaging public health. *BMJ* 351:5085, 2015.
22. Colchero MA et al. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 351:6704.10.1136/bmj.h6704, 2015.
23. Marteau TM et al. Downsizing: policy options to reduce portion sizes to help tackle obesity. *BMJ* 351:5863, 2015.
24. O'Connor A. Coca-Cola Funds Scientists Who Shift Blame for Obesity Away From Bad Diets. *The New York Times*, 9 August 2015.
25. Bes-Rastrollo M et al. Financial Conflicts of Interest and Reporting Bias Regarding the Association between Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain: A Systematic Review of Systematic Reviews. *PLOS Medicine* 10:1-9, 2013.
26. Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat IARC-WHO. Press release n.240, 26 October 2015.
27. Woloshin S, Schwartz L. Press Releases: Translating Research into News. *Journal of the American Medical Association* 287:2856-2858, 2002.
28. <http://www.tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Colonretto.pdf>.
29. IARC: http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/Monographs-Q&A_Vol114.pdf.
30. Spector T. *Il mito della dieta*. Bollati Boringhieri Editore, 2015.
31. Spector T. Faecal trasplants. *BMJ* 351:5149, 2015.
32. Clinton White A et al. Antibiotics, Microbiota and Health. *Curr Opin Infect Dis* 28:455-456, 2015.
33. Guallar E et al. Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements. *Ann Intern Med* 159:850-851, 2013.
34. Geller A I et al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements *N Engl J Med* 373:1531-40, 2015.
35. FNOMCeO: Allergie e intolleranze alimentari: un documento condiviso. <https://portale.fnomceo.it/fnomceo/showArticolo.2puntOT?id=137552>.
36. Slow medicine: <http://www.slowmedicine.it/fare-di-piu-non-significa-faremeglio/pratiche-a-rischio-di-inappropriatezza-in-italia.html>.
37. Slow Food: <http://www.slowfood.it>

Considerazioni su "Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT2 inibitori

Comments on "Early combination therapy": SGLT2i news opportunities



G.T. Russo¹, D. Cucinotta²

giuseppina.russo@unime.it

L'articolo di Tuccinardi e Ceriello che appare in questo numero di JAMD⁽¹⁾ affronta uno degli argomenti più "caldi" degli ultimi tempi. Gli Autori, infatti, ci stimolano a riflettere sull'opportunità di iniziare *early*, precocemente, una terapia ipoglicemizzante combinata invece del classico criterio *step by step*, nuovo approccio giustificato dal fatto che i difetti fisiopatologici che stanno alla base del diabete di tipo 2 siano più di uno e non appaiono di certo uno per volta⁽²⁾.

Senz'altro questo atteggiamento più aggressivo contribuirebbe a vincere l'inerzia terapeutica che rappresenta ancora oggi un importante ostacolo al raggiungimento dei target desiderati. Vi sono infatti numerose evidenze che indicano come l'intensificazione della terapia ipoglicemizzante arrivi in ritardo e spesso si avvalga di approcci terapeutici poco moderni e/o appropriati, soprattutto nella fase iniziale della malattia diabetica. Brown et al, ad esempio⁽³⁾, hanno dimostrato che passano circa 6 mesi prima di intensificare la terapia con metformina quando si raggiunga un livello di glicata del 7%, e circa un anno con livelli di glicata decisamente fuori target; se il paziente è in trattamento con sulfaniluree o già assume una terapia di associazione, i tempi prima dell'intensificazione aumentano ulteriormente. I nostri dati, riportati sugli Annali AMD, non sono più confortanti, dacché mostrano che a distanza di due anni dal passaggio a terapia insulinica, che rappresenta il massimo dell'intensificazione terapeutica, la percentuale di pazienti a target resta invariata rispetto ai due anni precedenti⁽⁴⁾. Questo indica, probabilmente, che anche quando aggiungiamo un altro farmaco ipoglicemizzante non verifichiamo l'efficacia nel tempo di questo nuovo schema terapeutico.

Quando poi finalmente intensifichiamo la terapia, questo avviene nella maggioranza dei casi, ricorrendo alle sulfaniluree⁽⁵⁾, un atteggiamento prescrittivo confermato recentemente anche in altri Paesi⁽⁶⁾.

È però opinione comune che le sulfaniluree non possano essere il farmaco di prima scelta nell'intensificazione della terapia, soprattutto se parliamo di trattamento precoce del diabete. E questo, soprattutto, per due ragioni sostanziali. La prima risiede nel fatto che le sulfaniluree sono gravate, chi più chi meno, da un rischio di ipoglicemia ormai inaccettabile⁽⁷⁾, soprattutto quando dobbiamo forzare la terapia per raggiungere il target più basso possibile. Studi milari nel diabete di tipo 2^(8,9) hanno infatti dimostrato che essere aggressivi *early*, garantisce ai nostri pazienti dei vantaggi a lungo termine sull'insorgenza della microangiopatia ma anche della macroangiopatia diabetica. Sulla scorta di questi studi, le attuali linee guida nazionali SID-AMD⁽¹⁰⁾ ed internazionali⁽¹¹⁾, così come le opinioni di molti esperti⁽¹²⁾ ribadiscono la necessità di trattare il diabete in modo aggressivo sin dall'inizio. Le stesse linee guida e *consensus* però sottolineano l'altro aspetto di rilievo da tenere in considerazione quando si tratti un diabete di recente insorgenza, cioè la necessità di preservare la funzione beta cellulare residua il più a lungo possibile.

Com'è noto, infatti, il diabete di tipo 2 è gravato da un certo grado di disfunzione beta-cellulare sin dalla diagnosi, quando studi autoptici hanno dimostrato la riduzione della massa beta-cellulare di circa il 50% rispetto ai soggetti non diabetici e come questa massa di cellule sia ulteriormente ridotta nei soggetti in trattamento con sulfaniluree⁽¹³⁾. Anche studi clinici come l'ADOPT study⁽¹⁴⁾ hanno dimostrato la scarsa "durability" delle sulfaniluree, risultati confermati dallo studio Betadecline, che ha mostrato come al basale la funzione beta cellulare, determinata tramite il rapporto proinsulina-insulina, fosse ridotta di 4 volte nei

¹ Dipartimento di medicina Clinica e Sperimentale, Università degli studi di Messina.

pazienti in trattamento con questi farmaci⁽⁴⁵⁾ e come l'associazione sulfaniluree-metformina fosse uno dei predittori maggiori del passaggio a terapia insulinica nei 4 anni successivi di follow-up dello studio⁽⁴⁶⁾. Pertanto è importante essere consapevoli che i farmaci ipoglicemizzanti che prescriviamo possono avere un impatto sulla funzione beta-cellulare e di conseguenza sulla storia naturale della malattia diabetica⁽⁴⁷⁾.

Per tale motivo, le sulfaniluree non dovrebbero rappresentare il farmaco di prima scelta nell'intensificazione precoce della terapia del diabete; al contrario, il *positioning* di farmaci "multifunzione" che sono in grado di ridurre la glicemia, il peso corporeo, la pressione arteriosa e presentano dei vantaggi in termini di rischio cardiovascolare e/o sulla preservazione della funzione renale sono senz'altro da tenere in considerazione nell'*early treatment*.

Gli SGLT2 inibitori rispondono a tutte queste caratteristiche; inoltre, questa classe di farmaci garantisce il raggiungimento dei target glicemici senza rischio di ipoglicemia e in modo rapido, il che potrebbe senz'altro contribuire a ridurre la glucotossicità che ha una grande influenza sulla funzione beta-cellulare. A tale riguardo, sono da sottolineare i potenziali vantaggi dell'associazione degli SGLT2 con la terapia insulinica, riportati in una recente meta-analisi⁽⁴⁸⁾.

È sempre però importante ricordare che, come molti dei farmaci a nostra disposizione, anche gli SGLT2 inibitori presentano dei potenziali svantaggi, dalle infezioni genitali alla più temibile seppur rara chetoacidosi euglicemica, che vanno minimizzati con il loro corretto uso.

Idealmente, l'intensificazione della terapia del diabete si dovrebbe basare sull'identificazione nel singolo soggetto del contributo dei molteplici difetti fisiopatologici che sottendono la patologia, per assegnare il farmaco giusto al paziente giusto. Nella pratica clinica, tuttavia, per intensificare precocemente e senza inerzia la terapia del diabete di tipo 2 è necessario fenotipizzare correttamente il paziente e perseguire l'obiettivo di raggiungere il target glicemico più basso possibile, nel minor tempo possibile, preservando la funzione beta-cellulare il più a lungo possibile e nel massimo della sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuccinardi F, Ceriello A. "Early combination therapy" nuove opportunità con SGLT 2 inibitori. JAMD 19:228-235, 2016.
2. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 58:773-95, 2009.

3. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care 27:1535-40, 2004.
4. Monografie Annali AMD-Annali monoterapia insulinica 2005-2011.
5. Monografie Annali AMD-Focus on cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2.
6. Schwab P, Saundankar V, Bouchard J, Wintfeld N, Suehs B, Moretz C, Allen E, DeLuzio A. Early treatment revisions by addition or switch for type 2 diabetes: impact on glycemic control, diabetic complications, and healthcare costs. BMJ Open Diabetes Res Care 18;4(1):e000099, 2016. doi:10.1136/bmjdr-2015-000099. eCollection 2016.
7. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 14:810-20, 2012.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 12;352:837-53, 1998.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359:1577-89, 2008.
10. Standardi italiani per la cura del diabete mellito 2016. www.standardsitaliani.it.
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 36(suppl 1), 2016.
12. Felton AM, LaSalle J, McGill M; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Treatment urgency: The importance of getting people with type 2 diabetes to target promptly. Diabetes Res Clin Pract 117:100-103, 2016.
13. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. Diabetes 52:102-110, 2003.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 355:2427-43, 2006.
15. Russo GT, Giorda CB, Cercone S, Nicolucci A, Cucinotta D; BetaDecline Study Group. Factors associated with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes: the BETADECLINE study. PLoS One 27;9(10):e109702. doi, 2014. 10.1371/journal.pone.0109702.
16. Giorda CB, Russo GT, Cercone S, De Cosmo S, Nicolucci A, Cucinotta D. Incidence and correlated factors of beta cell failure in a 4-year follow-up of patients with type 2 diabetes: a longitudinal analysis of the BETADECLINE study. Acta Diabetol 53:761-7, 2016.
17. Bonora E. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? Nutr Metab Cardiovasc Dis 18:74-83, 2008.
18. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 6, 2016. doi: 10.1111/dom.12785. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27598833.

Cibo, salute e politica

Food, health and policy



M. Comoglio¹, L. Monge²

macomog@gmail.com

In questo numero di JAMD, Antonio Bonaldi e Andrea Pezzana⁽¹⁾ ci dimostrano che il rapporto tra qualità del cibo e salute spesso venga assegnato con certezza “scientifica” che, andando a indagare nella letteratura e nelle stesse presunte evidenze, è tutt’altro che sicuro. Gli autori, infatti, affermano che “alimenti e malattie sono legati da un fitto sistema di relazioni che restano in gran parte ignote, per cui il tentativo di isolare un componente, qualunque esso sia (grassi, proteine, zuccheri, vitamine o sali minerali), attribuendogli poteri malefici o benefici, è un procedimento molto rischioso e spesso fallace”. L’esempio dei grassi trans è paradigmatico, sono stati creati per ovviare a un rischio, quello dei grassi saturi, e hanno finito per essere peggiori. La santificazione o la demonizzazione dei singoli alimenti ha inevitabilmente portato a una miriade di diete (fortunatamente a breve vita), che escludono o includono i cibi più svariati, diete fondate, piuttosto che sull’avvallo scientifico, sulla transitoria approvazione mediatica.

Nell’articolo abbiamo colto numerosi spunti a temi che coinvolgono direttamente le politiche sanitarie e più genericamente la politica, a partire dall’analisi delle importanti nuove linee guida americane (Dietary Guidelines for Americans 2015–2020)⁽²⁾ che sono state redatte da un comitato di esperti e aperte alle osservazioni del pubblico, con il fine di indurre nella popolazione americana un cambiamento nelle abitudini alimentari. In questo documento sono stati introdotti alcuni elementi innovativi e positivi rispetto alle precedenti edizioni, in linea con la politica della presidenza Obama, quali, ad esempio, l’implementazione e la diffusione di corrette abitudini alimentari in ambienti collettivi, come scuole e luoghi di lavoro.

¹ Unità Operativa di Diabetologia ASL TO5 Sede di Moncalieri.

² SSD Gestione complicanze del diabete, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino.

Ricorderei, inoltre, l’attenzione non solo alla densità calorica e alla quantità dei nutrienti, ma anche alla qualità e alla varietà dei cibi, oltre che al rispetto delle preferenze culturali e personali nelle scelte alimentari. Il documento non è stato, comunque, esente da critiche da parte degli esperti per una certa timidezza, addirittura una non chiarezza, su alcuni temi rilevanti, come quello del consumo di carni. Ricordiamo che nel 2015 l’OMS, attraverso l’International Agency for Research on Cancer, ha classificato la carne rossa come probabilmente cancerogena (Classe 2A) e la carne lavorata (*processed*) come sicuramente cancerogena (classe 1). Il documento preliminare delle linee guida americane includeva una riflessione sulla relazione tra cibo e ambiente, consigliando di considerare per i cibi sia l’impatto ambientale, che quello sulla salute. La produzione di carne e derivati animali, infatti, fornisce il maggior contributo alle emissioni di gas a effetto serra nel settore agricolo. Ma questo consiglio è stato rimosso nella versione finale. Rimane il dubbio che le generiche informazioni sul consumo ridotto per alcune fasce di popolazione, come le omissioni, siano state condizionate pesantemente dalle lobby dei grandi produttori di carni e delle industrie alimentari, che sono tra i finanziatori, oltre che grandi sponsor elettorali del partito Repubblicano⁽³⁾, del U.S. Department of Health and Human Services (HHS) e del U.S. Department of Agriculture (USDA) committenti delle linee guida. Un conflitto d’interesse non da poco!

Sempre in riferimento alle linee guida americane nell’articolo viene ripreso il tema dei grassi che ha visto una depenalizzazione del colesterolo alimentare con l’abolizione del limite di 300mg giornalieri alla luce della scarsa influenza del colesterolo alimentare sui livelli di LDL-colesterolo dimostrata da recenti studi. Resta valido il rapporto tra grassi trans e sviluppo di danni alla salute al punto che sono stati vietati in Danimarca e la FDA ha posto indicazioni alla loro

abolizione negli alimenti destinati alla popolazione americana⁽⁴⁾. Scelte di politica sanitaria importanti, ma che devono essere supportate da evidenze solide. Gli autori affrontano successivamente il tema del rischio di obesità e diabete associato con l'assunzione di bevande ad alto contenuto di zuccheri aggiunti e puntualizzano come questo appaia correlato con care, malattie cardiovascolari, diabete tipo 2 e obesità, soprattutto nelle persone geneticamente predisposte. Sebbene questa relazione, ricavata da osservazioni di tipo epidemiologico, debba essere considerata solo come associazione e non come di causalità, l'OMS si è spinta oltre ponendo precise indicazioni sui limiti giornalieri di assunzione degli zuccheri⁽⁵⁾.

È peraltro noto il dato che un aumento della tassazione delle bevande zuccherate, come evidenziato in studi svolti sulla popolazione messicana, sembra essere in grado di ridurre lo sviluppo di diabete e obesità. Nel report dal Messico viene segnalata una riduzione media del 6% del consumo dei *soft drink* nel 2014, anno di introduzione della tassazione, con un impatto più evidente del 9% nei gruppi a più basso livello socio-economico⁽⁶⁾. Il dato è comunque incompleto, in particolare sugli outcome, e non permette di trarre conclusioni definitive sull'efficacia della tassazione dei cibi considerati dannosi. In qualsiasi caso altri paesi, come la Nuova Zelanda, hanno adottato simili interventi e sono attesi risultati più solidi che possano permettere con chiarezza di sostenere questo strumento come idoneo per una corretta politica sanitaria⁽⁷⁾.

Sembrerebbero quindi molto importanti, al fine di salvaguardare la salute, gli interventi dei governi in termini d'informazione ed educazione della popolazione e di legislazione a regolamentazione della produzione e della grande distribuzione del cibo.

Queste riflessioni ci fanno pensare, inoltre, che a supporto degli studi epidemiologici, anche in ambito nutrizionale, siano necessari studi intervento ampi, con chiari outcome primari, con protocolli preregistrativi, a lungo termine, di non inferiorità e possibilmente con risultati negativi⁽⁸⁾! Non vogliamo, infatti, la dieta unica "ideale", ma tante buone scelte alimentari alla riscoperta dei valori tradizionali e al piacere del cibo. Forse ai nostri pazienti, come suggeriscono Bonaldi e Pezzana nei loro consigli "in ordine sparso", dovremo ricordare: "Fate attenzione a non ingrassare e godetevi la vita"!

BIBLIOGRAFIA

1. Bonaldi A., Pezzana A. Alimentazione e salute; Cosa c'è di vero? *JAMD* 19:254-262, 2016.
2. Dietary guidelines for americans 2015-2020. Eighth Edition. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines>.
3. The Center for Responsive Politics. <https://www.opensecrets.org/industries/indus.php>.
4. US Food & Drug Administration. FDA cuts *Trans Fat* in processed foods. June 16, 2015. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm372915.htm>.
5. WHO – Guideline. Sugars intake for adults and children. Geneva: WHO 2015. http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/.
6. Colchero MA et al. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 352:6704, 2016.
7. The New Zealand Ministry of Health. Health Report number: 20151086. Mexican sugar tax – Evidence of impact. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/hr20151086.pdf>.
8. Ioannidis JP. We need more randomized trials in nutrition –preferably large, long-term, and with negative results. *Am J Clin Nutr* 103:1385-6, 2016.

La gestione del diabete nel paziente oncologico: risultati della Survey AMD

Diabetes management in the oncologic patient: results of the AMD Survey



**M. Gallo¹, L. Gentile², G. Romano³, G. Clemente⁴,
a nome del Gruppo Diabete e Tumori di AMD**

mgallo4@cittadellasalute.to.it

RIASSUNTO

Diabete e tumori sono entità nosologiche molto comuni, sempre più spesso riscontrabili come comorbidità in uno stesso individuo. La coesistenza di diabete in un soggetto oncologico ha spesso rilevanti ripercussioni in termini assistenziali e prognostici, ponendo quesiti clinici che non trovano adeguate risposte nelle linee guida esistenti. AMD, volendo valutare le opinioni dei medici che si occupano di assistenza diabetologica alle persone con patologie oncologiche, ha promosso un'indagine nazionale con l'obiettivo di raccogliere ed esaminare le abitudini gestionali e terapeutiche in questo contesto, esplorando eventuali criticità che diabetologi e oncologi si trovano ad affrontare nella gestione delle due patologie concomitanti. La survey, promossa e finanziata autonomamente da AMD, è stata effettuata con modalità web-based e cartacea. L'indagine, anonima, includeva 20 domande volte ad acquisire informazioni sulle caratteristiche dei partecipanti, nonché l'opinione degli stessi su: richiesta, modalità e frequenza di approccio congiunto tra specialisti, terapie, target glicemico, autocontrollo. I risultati raccolti indicano che, nonostante la presenza di diabete (o di complicanze diabetiche) peggiori l'esito delle terapie antitumorali: in oltre un terzo dei pazienti ospedalizzati non vengono richiesti la consulenza o l'intervento del diabetologo; l'ambito glicemico ritenuto ottimale per l'80% degli specialisti, in pazienti con una aspettativa di mesi, oscilla tra 120-

250 mg/dl, mentre con una aspettativa di vita breve tra 180-360 mg/dl; la frequenza più appropriata di monitoraggio glicemico è risultata per il 53% degli intervistati di 1-2 glicemie giornaliere; nel 98% dei casi il farmaco utilizzato è l'insulina (analoghi), seppure con diverse modalità di somministrazione. I dati derivanti dall'analisi di questa survey forniscono interessanti elementi conoscitivi che potranno aiutare ad agevolare e ottimizzare il percorso terapeutico del paziente oncologico e diabetico, favorendo una risposta organica alla frammentazione dell'assistenza, a comportamenti talvolta inappropriati e a una personalizzazione di cura in un contesto di particolare fragilità clinica.

Parole chiave Diabete mellito di tipo 2, Tumori, Gestione clinica, Farmaci antidiabetici, Automonitoraggio glicemico, Indagine.

SUMMARY

Diabetes and cancer are very common diseases, frequently coexistent in the same subject. The coexistence of diabetes has often relevant effects on care and prognosis of an oncologic patient, posing clinical questions that are not adequately answered by existing guidelines. Trying to evaluate the opinions of physicians dealing with diabetes care in people with cancer, AMD promoted a national survey aiming to collect and examine the management and therapeutic habits in this context, exploring critical situations oncologists and diabetologists have to face in the management of these two comorbidities. The survey, independently promoted and financed by AMD, was carried out through the web or handily delivered printed copies. It was anonymous, and consisted of 20 questions intended to gather information on participants' characteristics, as well as their opinion on request, methods and frequency of the speciali-

¹ SC Endocrinologia Oncologica DU; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Molinette.

² SOC di malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL 19 Asti.

³ ASL Napoli 2 Nord - DS Acerra.

⁴ Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali IRPPS - CNR, Penta di Fisciano (Salerno).

sts joined approach, therapies, glycemic targets, and self-monitoring. According to survey results, even if the presence of diabetes (or diabetic complications) worsens the outcome of cancer treatments, counseling or intervention of a diabetologist is not required for more than a third of hospitalized patients. For patients with a life expectancy of months, 80% of specialists considered optimal a glycemic target of 120–250 mg/dL, and of 180–360 mg/dl for a shorter life expectancy; 53% of participants indicated 1–2 measurements/day as the most appropriate frequency for blood glucose monitoring; in 98% of cases insulin was the therapy of choice (analogues), albeit with different modes of administration. Data from this survey provide interesting elements that could help facilitating and optimizing the therapeutic course of patients with cancer and diabetes, promoting the delivery of an organic answer to a fragmented assistance, to potentially inappropriate behaviors, and to a tailored therapy in a context of particular clinical fragility.

Key words Type 2 diabetes mellitus, Tumors, Clinical management, Antidiabetic drugs, SMBG, Survey.

INTRODUZIONE

È ormai noto come la presenza di diabete, soprattutto di tipo 2, conferisca un significativo incremento del rischio tumorale. Inoltre, la coesistenza di diabete rappresenta un fattore prognostico sfavorevole nei pazienti oncologici: rispetto alla popolazione generale, le persone con diabete presentano un incremento del rischio di mortalità oncologica del 25%^(1,2). I pazienti oncologici con diabete, dal canto loro, presentano un rischio di mortalità operatoria e post-operatoria a breve termine (intraospedaliera o entro 30 giorni dalla dimissione) superiore del 50%, rispetto a quelli con normale metabolismo del glucosio, dopo correzione per i principali fattori di rischio^(3,4). La gestione del diabete prima, durante e dopo l'intervento risulta pertanto d'importanza cruciale anche nei pazienti oncologici, probabilmente attraverso la modulazione del rischio di sepsi e di mortalità cardiovascolare. Spesso, infatti, le terapie antitumorali (chirurgiche, chemioterapiche o palliative) slatentizzano importanti alterazioni glicemiche in pazienti non precedentemente noti come diabetici, o peggiorano drammaticamente il compenso metabolico di soggetti con diabete manifesto.

A fronte di tali evidenze, esistono pochissimi dati di letteratura su quale approccio clinico utilizzare nel paziente oncologico quando sviluppa alterazioni del

metabolismo glucidico. Non esistono linee guida internazionali o raccomandazioni condivise su quali obiettivi di compenso glicometabolico perseguire, quali trattamenti privilegiare o evitare, quale tipo di gestione clinica sia più opportuno proporre nel paziente con diabete concomitante e con un'aspettativa di vita limitata dalle comorbidità tumorali. Molto spesso, Diabetologi e Oncologi si trovano a lavorare in modo scoordinato o discordante, laddove un ruolo determinante per il raggiungimento di appropriati livelli assistenziali lo svolge proprio la collaborazione e l'interazione tra le diverse figure specialistiche^(5,6). A fine 2013, percependo l'esigenza dei diabetologi di migliorare la qualità della cura e dell'assistenza alle persone con diabete portatrici di patologie oncologiche, si è costituito all'interno di AMD il Gruppo di Lavoro a progetto "Diabete e Tumori"⁽⁷⁾, che ha tra i propri obiettivi, quelli di:

- favorire il miglioramento dei risultati clinici e della qualità dei servizi offerti al paziente diabetico e oncologico, in una logica di facilitazione del suo percorso all'interno della cronicità;
- offrire una risposta organica alla frammentazione della cura, al trattamento inappropriato e alla deviazione dalle linee guida;
- rappresentare un momento di confronto e di aggiornamento sull'interrelazione tra le due tematiche;
- favorire l'integrazione, nel rispetto dei reciproci ruoli, tra i Diabetologi e gli Oncologi al fine di migliorare l'appropriatezza e l'efficacia clinica coniugandola con l'ottimizzare delle risorse.

A tale scopo, il Gruppo Diabete e Tumori ha recentemente realizzato una survey sulle principali criticità assistenziali affrontate in questo contesto, che è stata proposta contemporaneamente a un campione di diabetologi, oncologi e palliativisti italiani. Di seguito vengono presentati i principali risultati di quest'indagine, derivanti dall'analisi dei dati raccolti tra i diabetologi.

MATERIALE E METODI

La survey, promossa e finanziata autonomamente da AMD, è stata effettuata con modalità web-based e cartacea. La versione web-based della survey è stata disponibile sul sito <http://www.surveydiabeteonco.it> per un periodo di 6 mesi da ottobre 2014 ad aprile 2015. La versione cartacea è stata proposta in occasione del VII Convegno annuale della Fondazione AMD tenutosi a Baveno (VCO) dal 23 al 25 ottobre 2014. Le domande oggetto dell'indagine erano precedute da una presentazione che descriveva brevemente l'obiettivo della survey che era quello di eviden-

ziare eventuali criticità riscontrate nella gestione di pazienti con le due patologie coesistenti.

L'indagine, anonima, includeva 20 domande volte ad acquisire informazioni sulle caratteristiche dei partecipanti (età, sesso, specializzazione e numero di pazienti visitati mensilmente), nonché l'opinione degli stessi su: richiesta, modalità e frequenza di approccio congiunto (diabetologo/oncologo), farmaci utilizzati/da utilizzare, target glicemico perseguito, autocontrollo (modalità e frequenza).

RISULTATI

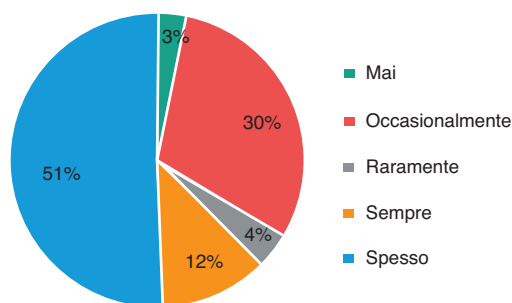
Complessivamente, hanno partecipato all'indagine 100 medici, regolarmente iscritti all'AMD, di cui l'85% diabetologi/endocrinologi ed il 15% specialisti in medicina interna. L'età media dei partecipanti era 51 ± 9 anni, distribuiti in maniera uniforme sul territorio nazionale; di questi il 59% era di sesso maschile. Dall'analisi dei questionari è emerso che la richiesta di consulenza diabetologica, da parte dei colle-

ghi oncologi, avveniva *costantemente* solo nel 12% dei casi, *spesso* nel 51%, con un rimanente 37% di casi in cui avveniva *occasionalmente*, *raramente* e *mai*, nonostante una prevalenza di pazienti con coesistente patologia oncologica e diabete superiore al 10% dei pazienti afferenti all'ambulatorio/servizio di diabetologia (Figura 1).

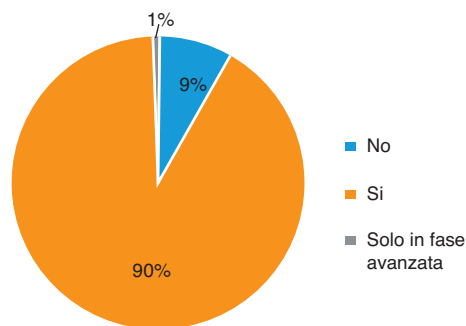
Si evince inoltre che la presenza di neoplasie attive con concomitanti restrizioni dietetiche condiziona l'approccio nutrizionale degli specialisti per il 43%, questi pazienti; il 52% dei medici riferisce di essere condizionato solo in fase avanzata di malattia e un 5% mai. Evidenti sono ovviamente le modifiche di scelte terapeutiche in pazienti con neoplasie in fase attiva (oltre il 90%), da apportare anche in conseguenza di restrizioni alimentari.

Le opportunità terapeutiche a disposizione degli specialisti sono ovviamente molteplici, seppure con una decisa propensione all'utilizzo dell'insulina (in uso per oltre l'80% dei pazienti), che va da un 28% di terapia insulinica basal bolus, al 26% di insulina short

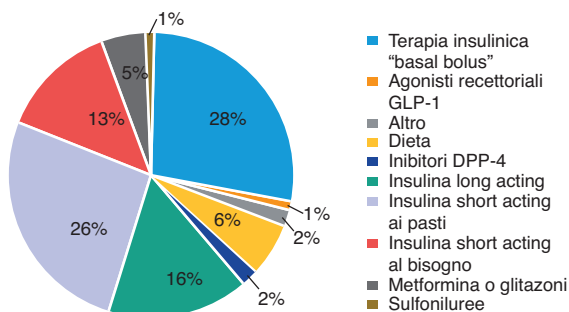
Nella gestione del diabete dei pazienti oncologici, con percorso diagnostico terapeutico in atto, viene richiesta la tua consulenza diabetologica?



La presenza di neoplasie attive modifica le tue scelte di terapie antidiabetiche?



Quando scegli personalmente la terapia antidiabetica per un paziente oncologico in stadio avanzato/terminale, le tue preferenze ricadono su:



Le segnalazioni apparse in letteratura negli ultimi anni sul rischio tumori con alcune terapie antidiabetiche (glargine, pioglitazione, agonisti recettoriali GLP-1), condizionano le tue scelte terapeutiche?

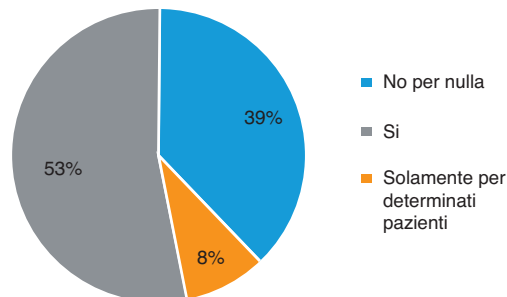


Figura 1 Elaborazione delle risposte ad alcune domande poste dalla Survey su aspetti gestionali e terapeutici della gestione del diabete nei pazienti oncologici.

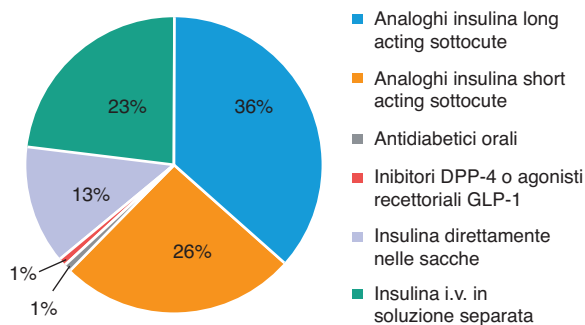
acting ai pasti, con un 16% di insulina long acting e un 13% di insulina short acting al bisogno. L'utilizzo ovviamente di altre classi di farmaci per via orale è estremamente ridotto, con un utilizzo di metformina e/o glitazoni per un 5% circa dei pazienti, un 2% di inibitori della DPP-4 ed un 1% di uso di sulfoniluree. Decisamente variegato e con approcci personalizzati l'approccio nutrizionale. È necessario inoltre tener conto delle segnalazioni della letteratura relative al rischio oncologico di alcune classi di farmaci, che condizionano per il 53% i medici nelle scelte terapeutiche. Opportunamente, la scelta terapeutica avviene anche in considerazione dell'aspettativa di vita dei pazienti e quindi dell'ambito glicemico considerato più appropriato per quella determinata categoria. Infatti in pazienti che hanno una aspettativa di vita *verosimilmente di mesi*, l'80% circa degli specialisti ritiene appropriato un ambito glicemico compreso in un range tra 120 e 250 mg/dl, e la scelta terapeutica per il 98% degli specialisti ricade in questo caso sull'insulina

(di cui il 36% long acting s.c.; 26% short acting s.c.) mentre, laddove coesistano anche problemi di nutrizione (artificiale o mista) un 23% dei medici preferiscono utilizzare insulina i.v. in soluzione separata e un 13% direttamente nelle sacche (Figura 2).

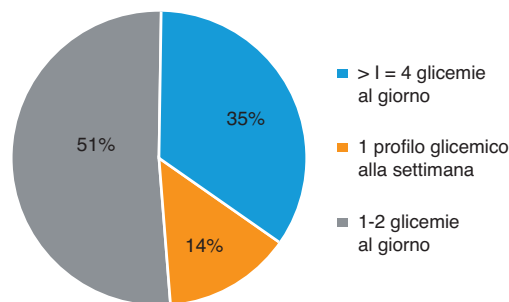
In pazienti con una aspettativa di vita più breve, *di giorni o settimane*, l'ambito glicemico, ritenuto appropriato per un 46% degli specialisti è compreso in un intervallo tra 180 e 360 mg/dl, per un 39% tra 120 e 250 mg/dl, con un approccio terapeutico sostanzialmente invariato, con l'utilizzo praticamente esclusivo dell'insulina.

Altro capitolo importante oggetto della nostra survey è stato quello relativo alla frequenza del monitoraggio glicemico effettuato con l'autocontrollo. Anche in questo caso, i quesiti della survey tenevano conto dell'aspettativa di vita dei pazienti. Infatti è emerso che, in pazienti con una aspettativa di vita *verosimilmente di mesi*, la frequenza più appropriata di monitoraggio glicemico in caso di terapia

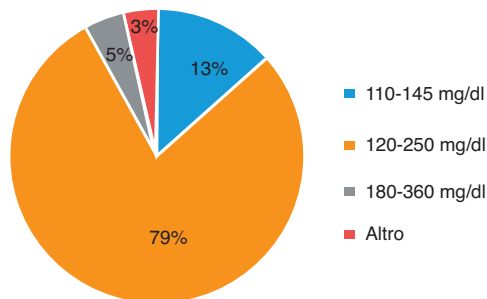
In un paziente oncologico diabetico in nutrizione artificiale, quale terapia antidiabetica utilizzi con maggiore frequenza?



In un paziente oncologico con diabete e aspettativa di vita *verosimilmente di mesi*, con quale frequenza ritieni appropriato effettuare il monitoraggio glicemico in caso di terapie con potenziale rischio di ipoglicemia?



In un paziente oncologico con diabete e aspettativa di vita *verosimilmente di mesi*, quale ambito glicemico consideri più appropriato?



In un paziente oncologico con diabete e aspettativa di vita *verosimilmente di giorni*, quale ambito glicemico consideri più appropriato?

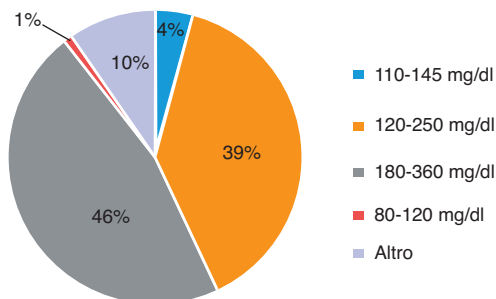


Figura 2 Elaborazione delle risposte ad alcune domande poste dalla Survey su aspetti clinici, gestionali e relativi all'automonitoraggio glicemico nei pazienti oncologici con diabete.

con potenziale rischio di indurre ipoglicemia, fosse di 1-2 glicemie capillari al giorno per il 51% degli specialisti, maggiore di 1 e fino a 4 glicemie capillari al giorno per il 35% dei medici, mentre solo per il 14% degli specialisti poteva bastare un profilo glicemico settimanale. Differente, seppur di poco, è risultata la cadenza raccomandata di monitoraggio glicemico in soggetti con aspettativa di vita verosimilmente di giorni o settimane. Infatti per il 53% degli intervistati sono sufficienti 1-2 glicemie capillari al giorno, per il 27% >1 e fino a 4 glicemie capillari al giorno, e per un rimanente 20% è sufficiente un profilo glicemico settimanale.

Per quanto attiene le principali complicanze acute nella gestione dei pazienti diabetici/oncologici, il 42% degli intervistati si è detto preoccupato dalla variabilità glicemica intragiornaliera, il 24% di iperglicemie gravi, il 21% della variabilità glicemica tra giorni diversi e solo il 13% delle ipoglicemie gravi. Le principali difficoltà che gli intervistati riferiscono nella gestione dei pazienti diabetici/oncologici sono ascrivibili per il 46% alla terapia steroidea, per il 26% alla nutrizione, per il 16% alla chemioterapia antitumorale e rispettivamente per il 7 ed il 5% al caregiver e alle relazioni con il team di cura.

Le classi di farmaci antitumorali ritenute dagli intervistati responsabili di un aumentato rischio di indurre scompenso glicemico/metabolico sono risultati per il 70% gli schemi chemioterapici tradizionali, rispettivamente il 10 e l'8% gli inibitori di mTOR e gli inibitori di tirosin-chinasi, solo l'1% gli anticorpi monoclonali e un 11% da attribuire ad altre classi di farmaci (terapie biologiche, etc.).

Gli intervistati, infine, hanno dichiarato che nel 66% dei casi non adottano differenze nella gestione di pazienti diabetici/oncologici terminali, siano essi affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2, prolungando la terapia insulinica fino all'exitus. L'esperienza inoltre di tutti coloro che hanno partecipato alla survey ha confermato che la presenza di diabete, nell'85% dei casi, peggiora l'esito delle terapie antitumorali (in particolare per l'insorgenza di infezioni, sepsi, disturbi idroelettrolitici, effetti tossici, etc.).

DISCUSSIONE

Tra le persone con patologie tumorali, l'incidenza del diabete è stimata circa sei volte superiore a quella della popolazione generale. Le alterazioni del metabolismo glucidico sono quindi tra le complicanze metaboliche delle neoplasie e delle terapie antitumorali di più comune osservazione; un diabete secondario può manifestarsi come conseguenza dell'era-

dicazione chirurgica del tumore (pancreasectomia), dei trattamenti chemioterapici (glucocorticoidi), con sostanze bioattive (analoghi della somatostatina, interferone alfa) o con target therapies (nilotinib, everolimus, ecc.) impiegati nella cura dei tumori solidi o ematologici. Malgrado la frequenza di osservazione delle due comorbilità, sono relativamente pochi i dati di letteratura e le indicazioni degli esperti su quale approccio clinico utilizzare nel paziente oncologico con alterazioni del metabolismo glucidico. Ne consegue che l'approccio clinico al problema dipenda in gran parte dalle abitudini, dalle attitudini e dalle consuetudini locali, spesso in assenza di un appropriato coordinamento con gli oncologi, gli emato-oncologi, i nutrizionisti, i palliativisti e le altre figure professionali coinvolte nell'assistenza a questa categoria di soggetti.

Alcune indagini internazionali, negli anni scorsi, hanno cercato di esplorare l'atteggiamento clinico dei medici che si occupano di gestione del diabete nei pazienti oncologici, fornendo dati interessanti relativi soprattutto all'ambito delle cure palliative e del "fine vita". McCoubrie e coll.⁽⁸⁾ avevano condotto un'indagine interna relativa all'assistenza terminale a pazienti ricoverati in un ospedale del Regno Unito nei 12 mesi precedenti. Tra i dati raccolti, spiccava l'eterogeneità nel monitoraggio glicemico e nella terapia del diabete, con una scarsissima interazione tra le varie figure sanitarie, così come tra queste e i pazienti, o i loro care-giver. In oltre il 75% dei casi, il monitoraggio della glicemia veniva proseguito fino ai momenti immediatamente precedenti il decesso del paziente, contro ogni logica e principio dell'assistenza palliativa. I dati dell'indagine, in tale articolo, fornivano lo spunto per la redazione di indicazioni cliniche e terapeutiche relative a pazienti con aspettativa di vita di mesi, di settimane o di pochi giorni. Ancora più interessanti i dati raccolti da Quinn e coll.⁽⁹⁾, attraverso la compilazione di questionari distribuiti tra palliativisti, infermieri, endocrinologi, medici di medicina generale e infermieri di una contea australiana [le domande del questionario, richieste alla Dr. Quinn alcuni anni fa via email e da lei generosamente fornite, sono servite come traccia per l'elaborazione della presente survey AMD, NdA]. Dei 167 questionari distribuiti per questa indagine, malgrado i ripetuti solleciti inviati, ne sono stati restituiti agli autori solamente 67, con un tasso di compilazione del 40%. Ne emergeva, ancora una volta, come il comportamento clinico non fosse guidato dalla condivisione di linee guida e raccomandazioni pratiche, ma fosse improntato a un atteggiamento "per tentativi", "di buon senso", come riferito da-

gli stessi partecipanti. La maggioranza delle risposte raccolte (86%), a titolo di esempio, documentava come il target glicemico perseguito nei pazienti con aspettativa di vita di poche settimane fosse compreso tra 90 e 360mg/dl. Anche in questo caso, gli autori sottolineavano l'importanza di una solida e continua interazione tra le diverse figure professionali interessate, e del coinvolgimento di pazienti e familiari nella condotta clinica.

Un'ulteriore esperienza, ancora relativa al Regno Unito, è riportata da Ford-Dunn e coll.⁽¹⁰⁾ in un articolo che descrive i risultati di un'indagine condotta tra i 305 membri dell'Association of Palliative Medicine e tra altri 205 diabetologi selezionati dagli autori. Il questionario proponeva 3 scenari clinici riguardanti pazienti oncologici terminali: un soggetto con diabete tipo 1, uno con diabete tipo 2 in terapia insulinica, e uno in trattamento con antidiabetici orali. Le differenze cliniche facevano emergere la necessità, persino in questo contesto, di una personalizzazione di cura che costituisce tutt'oggi un cardine di una gestione diabetologica appropriata.

Per quanto concerne i dati più significativi emersi dalla nostra survey, che ha riguardato non solo pazienti terminali, ma anche quelli in trattamento attivo, è risultato chiaramente che per il 90% dei medici intervistati è indispensabile modificare la scelta della terapia antidiabetica in presenza di neoplasia attiva; che nonostante la presenza di diabete (o di complicanze diabetiche) peggiori l'esito delle terapie antitumorali per l'85% dei partecipanti, in oltre un terzo dei casi (37% circa) non vengono richiesti la consulenza o l'intervento del diabetologo per pazienti ospedalizzati per problemi tumorali; che l'ambito glicemico ritenuto ottimale per l'80% degli specialisti in pazienti con un'aspettativa di mesi oscilla tra 120 e 250 mg/dl, mentre con un'aspettativa di vita breve tra 180 e 360 mg/dl (in linea con quanto raccomandato negli Standard di Cura AMD-SID)⁽¹¹⁾; che la frequenza più appropriata di monitoraggio glicemico nei pazienti non terminali è risultata per il 53% degli intervistati di 1-2 glicemie giornaliere e, che nel 98% dei casi il farmaco utilizzato è risultato l'insulina (analoghi), seppure con diverse modalità di somministrazione.

Nel setting delle cure palliative, esistono interessanti evidenze preliminari che dimostrano come l'applicazione di standard assistenziali predefiniti, orientati al perseguimento e al mantenimento di una soddisfacente qualità della vita, più che a uno stretto compenso glicemico, non influenzi sfavorevolmente la gestione complessiva del paziente⁽¹²⁾. Uno studio italiano ha recentemente valutato gli esiti dell'ap-

plicazione delle indicazioni contenute negli Standard di Cura AMD-SID su una popolazione di 563 soggetti consecutivamente ricoverati presso l'UO di Cure Palliative dell'Ospedale San Martino Mede-IRCCS S. Maugeri Montescano durante i loro ultimi 3-6 mesi di vita, nel periodo 2010-2012. Secondo quanto riportato dagli Autori, l'applicazione di tali criteri (livelli glicemici, indicazioni dietetiche, frequenza del monitoraggio, intensità terapeutica), pur implicando un compenso glicometabolico più labile, non ha generato differenze significative relativamente ai principali outcome clinici considerati (dolore, indicatori di performance, ecc.) e alla sopravvivenza. Anche in questo caso, gli Autori definiscono però cruciale compiere uno sforzo collettivo alla definizione di percorsi di gestione interdisciplinari e condivisi, mirati alla diffusione di comportamenti corretti e di buona pratica clinica⁽¹³⁾.

I dati raccolti attraverso la presente survey, insieme a quelli di carattere analogo derivanti da altre esperienze internazionali, confermano, da un lato, la necessità di una maggiore integrazione interdisciplinare (tra Specialisti Diabetologi, Oncologi ed Emato-Oncologi, Nutrizionisti, Palliativisti, Radioterapisti, Infermieri Professionali, ecc.), per arrivare alla condivisione di un approccio che garantisca il superamento dell'organizzazione a "compartimenti stagni", in una logica di miglioramento continuo e di integrazione tra i diversi "saperi" professionali. Dall'altro, l'esigenza di garantire, da parte di tutti i Diabetologi di una stessa area geografica, identici standard qualitativi e di appropriatezza nella gestione di questa tipologia di pazienti. Nelle regioni del Piemonte e della Valle d'Aosta, approfittando dell'esistenza di una Rete Oncologica ben consolidata, che si pone tra i suoi obiettivi fondamentali quello di superare le disomogeneità territoriali (a livello di servizi sanitari e prestazioni erogate), è stato recentemente realizzato un PDTA condiviso per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito, durante la permanenza in ospedale e successivamente alla dimissione, con la presa in carico da parte dei servizi territoriali⁽¹⁴⁾.

I PDTA possono infatti rappresentare un utile strumento volto a superare le disomogeneità assistenziali locali e a condividere pratiche clinico-assistenziali di minima anche tra centri distanti tra loro, purché questi strumenti vengano diffusi, condivisi e implementati tra i vari Centri.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Harrell RM, Gagel RF, Lebovitz HE, McGill JB, Hennekens CH. Diabetes and cancer – an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 19:675–93, 2013. doi: 10.4158/EP13248.CS.
2. Ranc K, Jørgensen ME, Friis S, Carstensen B. Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. *Diabetologia* 57:927–934, 2014. doi:10.1007/s00125-014-3186-z
3. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, Kantarjian HM, O'Brien SM. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 100:1179–85, 2004.
4. Lee W, Yoon YS, Han HS, Cho JY, Choi Y, Jang JY, Choi H. Prognostic relevance of preoperative diabetes mellitus and the degree of hyperglycemia on the outcomes of resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 113:203–8, 2016. doi: 10.1002/jso.24133.
5. Gallo M, Clemente G, Esposito K, Gentile L, Berardelli R, Boccuzzi G, Arvat E. Gestione terapeutica dell'iperglicemia nel paziente oncologico in ospedale. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 35:36–44, 2015.
6. Gallo M, Gentile L, Arvat E, Bertetto O, Clemente G. Diabetology and oncology meet in a network model: union is strength. *Acta Diabetol* 10, 2016.
7. AMD – Gruppo di Lavoro “Diabete e Tumori”. http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/diabete_e_tumori/
8. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care (Engl)* 14:244–8, 2005.
9. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes Management in Patients Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 32:275–286, 2006.
10. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med* 20:197–203, 2006.
11. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. <http://www.standarditaliani.it/>
12. Dionisio R, Giardini A, De Cata P, Pirali B, Rossi S, Negri EM, Ferrari P, Preti P. Diabetes Management in End of Life: A Preliminary Report Stemming From Clinical Experience. *Am J Hosp Palliat Care* 32:588–93, 2015. doi: 10.1177/1049909114533140.
13. Dionisio R, Ferrari P, Negri E, Rossi S, De Cata P, Pirali B, Giardini A, Preti P. Diabete in cure palliative: raccomandazioni SID-AMD e principali indicatori clinici. *Il Giornale di AMD* 16:479–485, 2013.
14. Rete Oncologica Piemonte-Valle d'Aosta. Protocollo per la gestione del paziente oncologico con diabete mellito. <http://www.reteoncologica.it/area-operatori/terapie-di-supporto/raccomandazioni-terapie-di-supporto>.

XXII Congresso Regionale AMD-SID Lombardia Coccaglio (BS) 7-8 ottobre 2016

COMUNICAZIONI ORALI

Diagnosi precoce delle alterazioni del metabolismo glucidico e "medicina di iniziativa" ospedaliera: è possibile coniugare linee guida, efficienza e costi?

A. Rocca¹, P. Galli¹, E. Meneghini¹, A. De Blasi², I.D. Buquicchio³, N. Monzani⁴, M. Caporiondo, ⁵C. De Tomasi⁶, S. Meloro⁶, V. Vassallo⁶, G. Belotti⁶, A. De Blasio⁶, L. Massa⁶, I. Petrucci⁶

¹ S.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche. ² Coordinatore Servizio Dietetico Aziendale. ³ RAQ SC Anestesia Rianimazione. ⁴ Responsabile Pre-Ricovero Chirurgico. ⁵ Coordinatore Infermieristico Servizio Pre-Ricovero. ⁶ IP Pre-Ricovero Chirurgico.

Introduzione e Scopo Con l'obiettivo di realizzare anche in ospedale una "medicina di iniziativa" ed identificare precocemente le alterazioni del metabolismo glucidico, a partire dal 6/2013 abbiamo modificato il PDTA di Presidio utilizzato per la gestione dei pazienti diabetici (od iperglicemici di primo riscontro) che accedono al Servizio di Pre-ricovero chirurgico.

Casistica e metodica Abbiamo aggiunto, al profilo degli esami previsti in Pre-Ricovero, il dosaggio di HbA1c nei casi, non noti per diabete, con valore glicemico "alterato" (tra 101 e 125 mg/dl). Tale anomalia viene segnalata al MMG, programmando colloquio con dietista, per suggerire le adeguate modifiche allo stile di vita. La valutazione dei risultati ottenuti nel periodo giugno 2013-febbraio 2015, su un totale di 5365 accessi consecutivi al Pre-ricovero, ha consentito di identificare un elevato numero di soggetti (1158 - 21.5% del campione) con valore glicemico >100 mg/dl (di cui 187 IFG=16.1% -3.4% degli accessi totali al Pre-ricovero e 58 diabetici=5% dei pazienti con iperglicemia a digiuno; cfr: G. It. Diabetol Metab 2015; 35: 161-165).

L'analisi di questi primi ed interessanti risultati, ha però evidenziato come criticità un elevato tasso di HbA1c <6% (913 casi, pari al 78.8%), con un impatto significativo sui costi dello screening (costo unitario HbA1c=12.15 euro). A partire dal 1/3/2015, abbiamo quindi effettuato dosaggio di HbA1c solo per glicemia ≥ 110 mg/dl (cfr. OMS- cap. IA Standard Italiani per la cura del diabete 2016), estendendo il protocollo di screening per altri 13 mesi (fino al 31/3/2016).

Risultati Su 3822 accessi al Pre-Ricovero nel periodo considerato, 401 pazienti - 10.4% hanno eseguito HbA1c (91 IFG=22.6% e 39 diabetici=9.7%). La modifica del cut-off glicemico per dosaggio di HbA1c ha consentito un risparmio di oltre il 51% dei costi per esami (da 2.62 a 1.27 euro/pz, calcolato su ogni accesso a Pre-ricovero), con miglioramento di specificità (-14.5% di HbA1c <6%) e sensibilità (+48.5% di HbA1c >6.5%) dello screening.

Conclusioni L'applicazione "ragionata" delle Linee-Guida, per migliorare specificità e sensibilità della procedura diagnostica, riducendo i costi, può essere impiegata anche nei percorsi di integrazione Ospedale-Territorio, attivando modalità di intervento per ridurre il passaggio da IFG a diabete.

L'efficacia di un lavoro psicologico di gruppo sul controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2

R. Dagani¹, A. Schiatti¹, D. Carugo¹, P. Aliprandi², A. Romanazzi³, S. Bruno³, A. Tomasich³

¹ Ambulatorio Diabetologia Rho. ² Resp. UOC Medicina Rho. ³ Servizio di Psicologia Clinica Garbagnate M.se.

Introduzione La gestione del diabete di tipo 2 è problematica anche per le difficoltà di *compliance* e di rapporto con i curanti. In questo lavoro

è stato valutato l'impatto di un intervento psicologico, integrato con l'équipe, sugli esiti di malattia, *compliance* e qualità di vita dei pazienti afferenti all'ambulatorio di diabetologia.

Scopo Valutare l'efficacia di un intervento psicologico, anche a tempo definito, che offra ai pazienti uno spazio dove poter elaborare i cambiamenti necessariamente innescati dalla malattia e comprendere meglio i propri bisogni.

Materiali e metodi Sono stati arruolati 111 pazienti con recente diagnosi di diabete di tipo 2, valutando funzioni psicosociali (SF-36), qualità di vita (DQOL), supporto sociale (MSPSS), alessitimia (TAS-20), compulsività alimentare (BES) e stati ansioso-depressivi (HADS), oltre alle usuali misurazioni mediche. 47 pazienti hanno partecipato ad incontri di gruppo di stampo psicologico e psicoeducazionale, utilizzando le *Conversation Maps*, e sono stati confrontati con 48 pazienti di controllo sottoposti a terapia medica standard. È stato proposto un follow-up a 6 e a 12 mesi (T1 e T2).

Risultati Il confronto tra gruppi mostra che, a T1, i pazienti del gruppo sperimentale presentano un significativo decremento del 2% dell'Hb1Ac, rispetto a T0. Di contro, i pazienti del gruppo di controllo mostrano un decremento dello 0.4%. Inoltre, l'analisi della varianza mostra come, a T1, nel gruppo sperimentale un minor numero di pazienti presenta una Hb1Ac > 7% (n=7, 17,5%), rispetto a T0 (n=19, 47.5%). Tale differenza non si riscontra nel gruppo di controllo (T0:n=15, 51,7%; T1: n=10, 34,5%). A T2 non è stata riscontrata alcuna differenza significativa all'interno dei gruppi. Infine, il fattore alessitimia non ha effetto sui livelli di Hb1Ac (R2 =.01, p =.69), ma ha un effetto significativo sulla predizione dei livelli di funzionamento psicosociale, fisico e mentale (R2 =.13, F = 4.89, p =.01) e sui livelli di ansia/depressione (R2 =.19, F = 7.44, p =.001).

Conclusioni I risultati suggeriscono che l'intervento psicologico, integrato in équipe, ha un effetto positivo sulla *compliance* dei pazienti, favorendo un miglior controllo glicemico. Al fine di mantenere i risultati nel tempo, sarebbe utile proporre l'intervento psicologico e psicoeducazionale periodicamente nel tempo.

Outcomes neonatali nel diabete mellito di tipo 1

B. Pintaudi¹, E. Mion¹, D. Corica¹, G. Oggioni¹, E. Cimino¹, F. Bertuzzi¹, M. Bonomo¹

¹ SSD Diabetologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Introduzione Le gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale si caratterizzano per un alto rischio di outcomes neonatali avversi. L'utilizzo in gravidanza di strumenti tecnologici quali microinfusori di insulina e sensori della glicemia non si è dimostrato vantaggioso nel miglioramento degli esiti della gravidanza nelle modalità di utilizzazione attualmente seguite.

Scopo Confrontare gli esiti neonatali di gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale trattato con terapia insulinica multiiniettiva (MDI) rispetto a quelli di donne trattate con strumenti tecnologici (microinfusori di insulina (CSII) e sistemi integrati microinfusore e sensore (SAP)).

Materiali e metodi Sono stati valutati retrospettivamente i risultati delle gravidanze di donne con diabete mellito di tipo 1 confrontando quelle trattate con MDI con quelle trattate con sistemi tecnologici (CSII o SAP) presso il Centro di Diabetologia dell'Ospedale Niguarda nel periodo 2010-2015. In particolare sono state raccolte informazioni sul compenso metabolico delle madri, espresso dai livelli di emoglobina glicata, sull'incremento ponderale materno e su una serie di esiti neonatali: sesso, peso alla nascita, crescita fetale per età gestazionale,

malformazioni, ipoglicemia, ittero, ipocalcemia, ricovero in terapia intensiva neonatale.

Risultati Complessivamente 138 pazienti (età media 33.6 ± 5.1 anni; durata di malattia 14.6 ± 8.7 anni) con DM1 sono state seguite. Di queste 71 erano in terapia con MDI e 67 con sistemi tecnologici (CSII o SAP). I due gruppi non differivano per livelli di emoglobina glicata ($p=0.54$) né per grado di incremento ponderale ($p=0.48$). L'analisi degli outcomes neonatali non ha evidenziato alcuna differenza tra i due gruppi per i singoli esiti considerati né per un outcome composito avverso comprendente i singoli esiti avversi ($p=0.80$). L'uso di sistemi tecnologici non è risultato associato (OR=0.78, IC 95% 0.27-2.28) ad outcomes neonatali avversi in un modello di regressione logistica aggiustato per incremento ponderale, delta HbA1c, età materna.

Conclusioni L'attuale utilizzo di strumenti tecnologici quali CSII e SAP in gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale non si associa ad esiti neonatali più favorevoli rispetto al trattamento con schemi insulinici multi-iniettivi.

Alterata funzionalità pancreatica esocrina nei pazienti con diabete di tipo 1: nuove ipotesi patogeniche?

N. Dozio^{1,2}, R. Indirli³, L. Frosio², G.M. Giamporcaro², M. Scavini^{1,2}, A. Laurenzi^{1,2}, A. Valle², A. Soldarini³, E. Bosi^{1,2}, M. Battaglia²

¹ Department of Internal Medicine, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan, Italy. ² Diabetes Research Institute (DRI), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. ³ Service of Laboratory Medicine, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan, Italy.

Introduzione Il diabete di tipo 1 (T1D) è considerato una malattia autoimmune specifica della β cellula: alcune evidenze suggeriscono però una compromissione anche del tessuto pancreatico esocrino. Tuttavia l'entità, la prevalenza e il ruolo patogenetico del tessuto esocrino nel T1D rimangono poco chiari. Obiettivo di questo studio è la valutazione della funzione pancreatica esocrina in pazienti con T1D in diversi stadi di malattia.

Metodi Sono stati studiati pazienti con T1D alla diagnosi (< 3 mesi dall'inizio di terapia insulinica, $n=12$), pazienti con malattia di lunga durata (> 5 anni, $n=19$) e controlli non diabetici comparabili per età e BMI ($n=26$). La funzione pancreatica è stata valutata mediante amilasi pancreatica e lipasi sieriche ed elastasi fecale. L'attività lipasica è stata stimata con breath test con 13C-Trigliceride misto (MTGT). Sono stati inoltre misurati emoglobina glicata (HbA1c) e c-peptide sierico a digiuno, emocromo con formula leucocitaria, indici infiammatori sistemici ed intestinali (calprotectina fecale) e indici di stato nutrizionale. La presenza di segni e sintomi di insufficienza pancreatica severa è stata valutata mediante questionario standardizzato.

Risultati Tutti i parametri valutati sono risultati nei limiti di norma in tutti i soggetti studiati. Tuttavia nel 90% dei pazienti diabetici uno o più parametri di funzione pancreatica sono risultati inferiori al 25° centile dei soggetti di controllo non diabetici. Sia i pazienti neo-diagnosticati che quelli con malattia di lunga durata hanno mostrato livelli ridotti di elastasi fecale, i soggetti con diabete di lunga durata presentavano valori ridotti di lipasi ed isoamilasi serica e livelli ridotti degli indici nutrizionali. L'attività lipasica valutata con MTGT è ridotta non significativamente. Non si sono riscontrate differenze tra i gruppi nella distribuzione delle popolazioni cellulari circolanti o negli indici infiammatori.

Conclusioni La funzione del pancreas esocrino risulta alterata nei pazienti con T1D rispetto ai controlli senza diabete, sebbene in forma sub-clinica. Se questa alterazione, presente in tutte le fasi del T1D, abbia un ruolo patogenetico nello sviluppo del T1D e una sua modulazione possa avere risvolti clinico terapeutici è oggetto di ulteriori studi

L'enteropatia diabetica nasce da un'anomalia delle cellule staminali intestinali mediata dal fattore circolante IGFBP3

F. D'Addio^{1,2}, A. Maestroni¹, V. Uselli¹, S. La Rosa³, E. Orsenigo⁴, M. Ben Nasri², S. Tezza^{1,2}, G. Finzi³, R. Frego⁵, L. Albarello⁶, A. Andolfo⁷, R. Manuguerra⁸, E. Viale⁵, C. Staudacher⁹, D. Corradi⁸, A. Secchi¹⁰, F. Folli¹⁰, P. Fiorina^{1,2}

¹ IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, Medicina Trapianti. ² Boston Children's Hospital Division of Nephrology. ³ Ospedale di Circolo, Varese, Pathology Unit; IRCCS Ospedale San Raffaele Milano. ⁴ Surgery. ⁵ Gastroenterology. ⁶ Pathology Unit. ⁷ ProMiFa, Protein Microsequencing Facility. ⁸ Pathology, University of Parma. ⁹ Università Vita Salute ¹⁰ Division of Diabetes, University of Texas Health Science Center at San Antonio.

Introduzione Più dell'80% di soggetti con diabete (T1D) di lunga durata che spesso hanno altre complicanze secondarie al T1D, presenta disturbi intestinali. La presenza di questi sintomi, nota come enteropatia diabetica (DE), riduce la qualità di vita e ha patogenesi sconosciuta. Non è noto se esistano fattori sistemici/ormoni circolanti che controllano l'omeostasi delle cellule staminali intestinali (ISCs) e favoriscano l'insorgenza di DE.

Scopo La nostra ipotesi è che esista un asse costituito da fattori circolanti (IGF-I/IGFBP3) che controlla le ISCs ed è alterato in corso di DE.

Metodi Abbiamo valutato i sintomi gastrointestinali, le alterazioni di motilità e di morfologia, in 60 individui con lunga storia di T1D (> 15 anni) e in 20 soggetti sani. Con l'analisi del proteoma sierico abbiamo individuato i fattori circolanti che possono regolare le ISCs e li abbiamo testati *in vitro* nel saggio dei mini-gut.

Risultati I soggetti con T1D mostravano sintomi intestinali severi, anomalie della mucosa, alterazione delle ISCs e incapacità a generare mini-gut *in vitro*. Alterati livelli circolanti del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-I) e della sua proteina carrier 3 (IGFBP3) erano presenti nei soggetti con T1D, con un aumentato rilascio epatico di IGFBP3 secondario all'iperglicemia. IGFBP3 *in vitro* inibiva la crescita dei mini-gut con un meccanismo IGF-I-indipendente, mediato da TMEM219, il recettore di IGFBP3 espresso sulle ISCs, e attivazione delle caspasi. In modelli murini IGFBP3 *in vivo* danneggiava la mucosa e le ISCs favorendo lo sviluppo di DE. IGF-I *in vitro* ripristinava la capacità delle ISCs di generare mini-gut nei soggetti con T1D. Il recupero della normoglicemia con il trapianto di rene-pancreas, si associava ad un miglioramento della DE e dell'omeostasi delle ISCs attraverso il ripristino dei livelli circolanti di IGF-I/IGFBP3.

Conclusioni L'asse periferico IGF-I/IGFBP3 controlla le ISCs ed è alterato in corso di DE.

I livelli circolanti ed il profilo secretivo dei Glucagon Like Peptides correla con la composizione corporea e il grado di infiammazione sistemica dei pazienti affetti da Sindrome Metabolica

P. Lucotti¹, A. Di Sabatino¹, M. Laneri¹, G.R. Corazza¹, E. Lovati¹

¹ Cl. Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Introduzione In letteratura esistono pochi e non univoci dati relativi ai livelli endogeni circolanti di GLP1 e GLP-2 nei pazienti con Sindrome Metabolica (SM).

Scopo Valutare il profilo secretivo basale e post-assorbitivo (dopo pasto standard) dei Glucagon Like Peptides (GLP-1 e GLP-2) in una popolazione affetta da SM ed in una popolazione di controllo sana. Obiettivi secondari: indagare la correlazione tra livelli circolanti di GLP-1, GLP-2 e i dati di composizione corporea ed il grado di infiammazione sistemica.

Materiali e metodi 15 pazienti con SM (criteri IDF) e 15 pazienti sani sono stati sottoposti ad una valutazione della composizione corporea mediante bioimpedenziometria (CIA-ACC, Biotekna, Srl). Gli stessi hanno poi assunto un Pasto Standard di 300 kcal (Ensure Plus Creme - Abbot), 55% carboidrati, 30% grassi e 15% proteine, e

sono stati sottoposti a prelievi per la determinazione dei livelli basali e post-assorbitivi di GLP-1 e GLP-2 e dei livelli basali di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP)

Risultati I pazienti con SM mostrano livelli circolanti basali di GLP-1 e GLP-2 significativamente più elevati rispetto ai controlli sani (123.2 vs 29.17 pmol/l, $p < .001$; 6.93 vs 4.22 ng/ml, $p < .05$, rispettivamente). L'area sotto la curva (AUC) di entrambi gli ormoni risulta significativamente superiore nei soggetti con SM rispetto ai controlli sani, al contrario l'area incrementale (Delta AUC), espressione dell'effettiva secrezione dei due ormoni, risulta tendenzialmente ridotta nei pazienti con SM rispetto ai controlli sani (Delta AUC GLP1: 4309 vs 7427 pmol/l * 180 min; Delta AUC GLP2: 109.2 vs 218.9 ng/ml * 180 min; SM vs controlli) seppur in maniera non significativa. Ad una analisi di correlazione lineare il delta AUC GLP-2 è risultato indipendentemente ed inversamente correlato con la percentuale di massa grassa ($r = -0.40$, $p < 0.03$) e con la quota di tessuto adiposo addominale ($r = -0.40$, $p < 0.03$). Il Delta AUC GLP-2 correla ancora una volta inversamente con l'AUC delle glicemia ($r = -0.47$, $p < .01$) così come con il BMI e l'età ($r = -0.33$; $r = -0.30$, rispettivamente). È stata osservata inoltre una correlazione inversa tra la secrezione del GLP-1 e i livelli circolanti di hsCRP ($r = -0.49$, $p < 0.05$).

Conclusioni Lo studio ha consentito di definire il profilo secretivo endogeno dei GLPs (GLP-1 e GLP-2) in una popolazione affetta da SM. Entrambi i GLPs sembrano avere un ruolo specifico nel modulare la composizione corporea e il grado di infiammazione sistemica in questi pazienti.

POSTER

Topic

NUTRIZIONE

Studio delle abitudini alimentari in pazienti diabetici con e senza nefropatia

E. Bettinelli¹, V. De Mori¹, G. Merigalli¹, B. Balini¹, D. Berzi¹, R. Carpinteri¹, F. Forloni¹, S. Maestroni², G. Zerbini², A.C. Bossi¹

¹ UOC Malattie endocrine-Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest. ² Laboratorio Complicanze del Diabete, Diabetes Research Institute, Istituto Scientifico San Raffaele Milano.

Introduzione Un sano stile di vita e un modello nutrizionale basato sulla Dieta Mediterranea (DM) possono rappresentare uno strumento per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari associate al Diabete Mellito tipo 2 (DMT2).

Scopo

- valutare le abitudini alimentari in pazienti con DMT2 (con e senza nefropatia diabetica) e l'aderenza alla DM;
- confrontarle con le raccomandazioni nutrizionali delle linee guida SID;

Materiali e metodi Sono stati reclutati, presso l'ambulatorio di Diabetologia dell'ASST Bergamo Ovest, 23 pazienti diabetici con normoalbuminuria, 26 con microalbuminuria, 25 con nefropatia diabetica conclamata e 7 soggetti sani. Sono stati registrati parametri antropometrici (BMI, circonferenza vita), pressione arteriosa, esami ematochimici (glicemia basale, HbA1c, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, c-LDL, creatinemia, albuminuria). È stato somministrato un questionario di frequenza alimentare valutando l'aderenza alla DM.

Risultati I pazienti diabetici presentavano un range di età pari a 40-71 anni e durata di malattia 1-30 anni. Il loro BMI era diagnostico per sovrappeso o obesità. I valori di HbA1c medi erano superiori agli obiettivi

terapeutici ottimali. Nell'analisi dell'intake dei macronutrienti non sono state osservate differenze statisticamente significative nei tre gruppi. L'intake proteico giornaliero era adeguato nel 70% dei diabetici normoalbuminurici e solo nel 50% dei macroalbuminurici. Il 40% dei soggetti con danno renale assumeva un corretto apporto di acidi grassi. Solo il 22,5% dei pazienti aderiva al modello della DM soprattutto a causa di basso consumo di pesce e legumi. Quasi il 50% dei pazienti diabetici consumava ≥ 2 porzioni di verdura al giorno preferendo la carne bianca alla rossa.

Conclusioni Lo studio ha evidenziato una scarsa aderenza dei pazienti diabetici alle indicazioni nutrizionali e alla DM. È quindi necessario implementare le loro conoscenze in ambito alimentare e uno stile di vita sano ed attivo.

L'importanza della terapia nutrizionale nel trattamento del paziente cronico fragile pluripatologico

E.P. Gozzini¹, O.A. Oladeji², M.L. Belotti³, M. Turra⁴, A. Pagani⁵

¹ Nutrizionista, Ambulatorio di Diabetologia ASST Franciacorta, Palazzolo s/O. ² Dirigente Medico, Responsabile Ambulatorio di Diabetologia ASST Franciacorta, Palazzolo s/O. ³ Ex-Dirigente Medico ASST Franciacorta, Palazzolo s/O. ⁴ Infermiera, Ambulatorio di Diabetologia ASST Franciacorta, Palazzolo s/O. ⁵ Primario UO Medicina, ASST Franciacorta, Chiari.

Il paziente diabetico è spesso un soggetto fragile, la cui gestione diventa più complicata quando non aderisce alla terapia farmacologica e dietetica. Scopo di questo lavoro è investigare quali siano i principali errori alimentari, impostare una terapia nutrizionale mirata e confrontare a medio e lungo termine eventuali modificazioni antropometriche e dei parametri ematici. Verrà inoltre valutato se la vicinanza dell'equipe diabetologica (medico, nutrizionista e infermiere) sia di per sé sufficiente a garantire un miglioramento dei parametri del paziente.

Durante le visite di controllo sono stati consegnati 296 diari alimentari, gli errori venivano valutati rispetto alle direttive date durante le visite pregresse, e su di essi si costruiva una nuova terapia nutrizionale (Figura 1).

Dopo un primo controllo svolto o solo con il Diabetologo, o con lo stesso e il Nutrizionista, al secondo controllo, si confrontavano le percentuali di pazienti che avessero avuto un aumento, una diminuzione o un mantenimento di HbA1c o del peso corporeo (Figura 2). Si evince come la visita combinata garantisca a un maggior numero di pazienti di perdere peso ed abbassare HbA1c.

Parallelamente vengono confrontati dopo 3 mesi e 1 anno dalla prima visita i valori medi di HbA1c per i pazienti a cui la terapia farmacologica è stata aumentata o è stata confermata rafforzando la terapia educativa, si valutano poi ai tre tempi le percentuali di pazienti con HbA1c inferiore a 7% (Figura 3).

La sola vicinanza dell'equipe specialistica può portare benefici al paziente diabetico fragile anche quando la terapia farmacologica non vie-

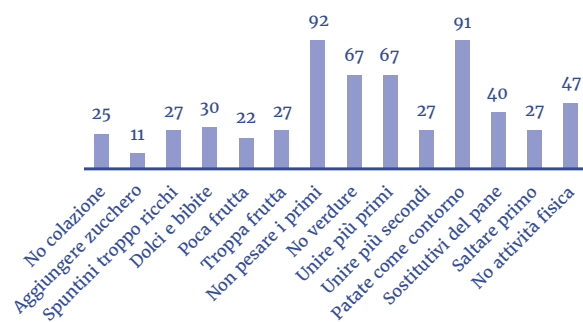


Figura 1 % errori alimentari dei pazienti diabetici.

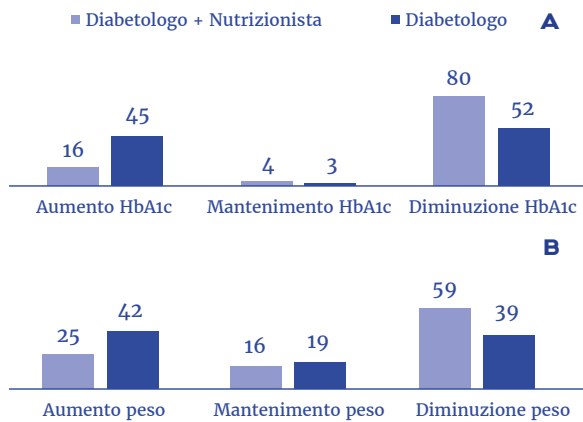


Figura 2 A) % pazienti che variavano HbA1c in seconda visita. B) % pazienti che variavano peso in seconda visita.

ne modificata, garantendo nel tempo un numero maggiore di pazienti compensati.

Un paziente compliant avrà meno eventi avversi, diminuendo sia i rischi per la sua vita che i costi a carico del SSN.

Efficacia del cho-counting e confronto tra le diverse metodiche di stima dei rapporti I/cho in soggetti con diabete mellito correlato a fibrosi cistica (cfrd) sottoposti a trapianto polmonare (lt)

V. Grancini¹, A. Gaglio¹, E. Lunati¹, E. Palmieri¹, V. Resi¹, E. Orsi¹

¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Servizio di Diabetologia.

Introduzione Il DM è una frequente complicanza della fibrosi cistica (FC) ed è causato da una compromessa funzione β cellulare. A tale alterazione, dopo trapianto, si somma un'aumentata insulinoresistenza, determinata dalla terapia steroidea. Il cho-counting è una tecnica efficace di gestione della terapia insulinica nei soggetti con DM1, che permette il conseguimento di un miglior controllo glicemico a fronte di maggior libertà nella dieta.

Scopo valutare l'efficacia del carbo-counting in soggetti con CFRD sottoposti a LT sul compenso glicemico e valutazione dell'applicabilità della regola del 500 per la stima del rapporto I/CHO, confrontato con i rapporti ricavati dai diari glicemici e alimentari.

Materiali e metodi Valutati 23 pz con CFRD sottoposti a LT, randomizzati in due gruppi: uno di intervento (n=11), che ha seguito il corso del cho-counting, e uno di controllo (n=12), seguito secondo lo standard care ambulatoriale. Il compenso è stato valutato con la variazione di HbA1c a 1 anno dal basale. Nel gruppo di intervento, il rapporto I/CHO ricavato con la formula del 500 è stato confrontato con i rapporti ottenuti dai diari alimentari e glicemici forniti dai pazienti.

Risultati Nel gruppo di intervento si è dimostrata una riduzione significativa di HbA1c rispetto al gruppo di controllo ($7.3 \pm 0.9\%$ vs $6.4 \pm 0.8\%$, $\Delta -0.98\%$ vs $7.0 \pm 1.3\%$ a $7.1 \pm 1.2\%$, $\Delta +0.1\%$, $P < 0.05$). Il rapporto I/CHO medio ottenuto tramite la regola del 500 era di 1/17, mentre, sulla base dei diari alimentari, era 1/20 a colazione, 1/14 a pranzo e 1/18 a cena.

Conclusioni Il cho-counting si è dimostrato efficace nella gestione della terapia insulinica nei soggetti con CFRD, permettendo il raggiungimento di un miglior controllo glicometabolico. L'utilizzo dei diari alimentari e glicemici permette di stimare il rapporto I/CHO differenziando il diverso fabbisogno insulinico nelle varie fasce della giornata. Ciò permette una più accu-

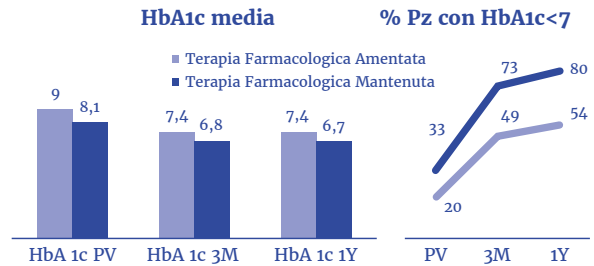


Figura 3 Confronto a 3 mesi e a 1 anno dalla prima visita.

rata personalizzazione della terapia rispetto all'utilizzo della regola del 500, che, a causa della concomitante terapia steroidea, invariabilmente porta a una sottostima del fabbisogno insulinico a pranzo.

Dieta a basso indice glicemico vs terapia dietetica tradizionale nel trattamento del diabete gestazionale (GDM): studio monocentrico comparativo

A. Pulcina¹, V. Donadoni², O. Colombo¹, E. Rodeschini¹, A.R. Dodesini², F. Cortinovis³, R. Trevisan²

¹ USS Dietologia Clinica ASST "Papa Giovanni XXIII", Bergamo. ² USC Malattie Endocrine e Diabetologia, ASST "Papa Giovanni XXIII", Bergamo. ³ Università degli Studi di Milano, Corso di Laurea in Dietistica.

Introduzione La dieta rappresenta il cardine nel trattamento del GDM, anche se non è ancora chiarito il ruolo di alimenti a basso indice glicemico nel trattamento del GDM. SCOPO DELLO STUDIO: confrontare l'efficacia di una dieta a basso indice glicemico ("low IG diet") con quella di una dieta ad indice glicemico non controllato ("non IG-controlled diet") in donne con GDM.

Materiali e metodi Le due diete, "low IG diet" e "non IG-controlled diet" differivano nella composizione per indice glicemico e contenuto di fibra: in particolare nella "low IG diet" i CHO totali erano $> 45\%$, gli zuccheri semplici $\leq 14\%$, l'indice glicemico ≤ 50 e le fibre ≥ 35 gr die, mentre nella "non IG-controlled diet" i CHO totali erano $> 45\%$, gli zuccheri semplici $\leq 14\%$, l'indice glicemico > 50 e le fibre < 35 gr die. In entrambe le diete, il contenuto calorico e proteico è stato calcolato in base al peso, BMI pregravidico, incremento ponderale raccomandato ed epoca gestazionale. 35 pazienti affette da GDM (età 35 ± 5 anni [media \pm DS], BMI 26 ± 6 Kg/m², peso pre gravidico 69 ± 17 Kg) sono state randomizzate attorno alla 25^a settimana di gravidanza ad uno dei due differenti interventi dietetico. I due gruppi erano omogenei per età al momento del concepimento, peso e BMI pre-gravidici ("low IG diet" group: 15 pazienti (età media 35 ± 6 anni) vs "non IG-controlled diet" group: 16 donne (età media 35 ± 4 anni). La compliance è stata valutata dalla compilazione di un diario alimentare.

Risultati In tutte le fasce orarie (ad eccezione di quelle "prima di pranzo" e "due ore dopo cena") i valori di glicemia sono significativamente inferiori ($p < 0.05$) nelle donne in trattamento con "low IG diet" rispetto ai livelli glicemici delle donne in "non IG-controlled diet". (Glicemia mg/dl: a digiuno 82 ± 5 vs 88 ± 4 ; due ore dopo colazione 115 ± 17 vs 122 ± 17 , due ore dopo pranzo 114 ± 16 vs 119 ± 17 ; prima di cena 85 ± 8 vs 89 ± 11). 4 pazienti (1 nel "low IG diet" group, 3 nel "non IG-controlled diet" group) hanno disatteso la prescrizione nutrizionale rendendo necessaria la terapia insulinica. Non ci sono state differenze significative fra i 2 gruppi per quanto riguarda gli outcomes perinatali dei neonati (peso medio in grammi, settimane di gestazione totali, aumento di peso corporeo in % e in Kg).

Conclusioni La dieta a basso indice glicemico ha portato a un migliore controllo glicemico nelle donne con GDM. L'assenza di differenza negli

outcomes perinatali è probabilmente dovuta all'esiguità della popolazione studiata. Un follow-up nutrizionale a basso indice glicemico potrebbe rivestire un ruolo importante nel mantenimento di un buon compenso glicemico nelle pazienti affette da diabete gestazionale.

L'impiego della tecnologia nel corso del counting dei carboidrati

O. Disotola¹, B. Pintaudi¹, G. Pizzi¹, E. Cimino¹, E. Mion¹, A. Morelli¹, I. Giro-
ni¹, M. Centra¹, F. Bertuzzi¹, M. Bonomo¹

¹SSD Diabetologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Introduzione L'ottimizzazione della glicemia nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 (DM1) si associa ad un minore rischio di insorgenza di complicanze. Uno degli ostacoli principali alla corretta gestione del diabete è rappresentato dal calcolare l'esatto quantitativo di insulina da somministrarsi in corrispondenza dei pasti al fine di mantenere la glicemia post-prandiale entro valori target. A tal fine uno strumento fondamentale è il conteggio dei carboidrati.

Scopo Integrare ai consueti strumenti educativi utilizzati nel corso del conteggio dei CHO una strategia più tecnologica rappresentata dall'analisi e dalla discussione dei dati glicemici derivanti da holter glicemico.

Materiali e metodi Il nostro Servizio di Diabetologia dell'Ospedale Niguarda è solito organizzare periodicamente un corso del counting dei carboidrati della durata di 4 incontri rivolto a soggetti con DM1 o DM2 in terapia insulinica. Durante l'ultimo corso alcuni partecipanti hanno indossato per una settimana un sistema di monitoraggio della glicemia in modalità holter-like. I pazienti non avevano la possibilità di visionare i propri valori glicemici che venivano invece registrati e scaricati dopo una settimana. Durante questo periodo informazioni su alimenti assunti, terapia praticata, attività fisica svolta, eventuali altre annotazioni venivano registrate su un apposito diario. In occasione dell'incontro successivo venivano discussi i dati glicemici con tutti i partecipanti cercando di interpretare quale fosse il risultato dei differenti alimenti assunti sulla variazione glicemica. All'inizio ed alla fine del corso a tutti i partecipanti è stata inoltre somministrata una batteria di questionari volti ad indagare grado di benessere psicologico, empowerment, distress, self-care, paura per l'ipoglicemia, conoscenze alimentari.

Risultati I risultati, seppur ancora non definitivi, dei 20 pazienti con DM1 partecipanti (60% maschi; età media 36±5 anni, durata di malattia 17±6 anni) mostrano un miglioramento in termini di empowerment, distress, paura per l'ipoglicemia, conoscenze alimentari rispetto al baseline.

Conclusioni L'utilizzo di strumenti tecnologici nel contesto di corsi sul counting dei carboidrati può rappresentare un'utile risorsa educativa.

Effetti delle colazioni Italiane sull'appetito

S. Perra¹, G. Lattuada¹, F. Ragona², R. Di Fenza², N. Dellerma^{1,2}, F. Martucci¹, G. Manzoni¹, E. Devecchi^{1,2}, L. Maurizio³, T. Hulshof³, G. Perseghin^{1,2,3,4}

¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza. ²Ospedale San Raffaele, Milano. ³Kellogg International. ⁴Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano.

Introduzione Il regolare consumo della colazione, si associa ad una migliore qualità dell'alimentazione e potrebbe essere protettivo nei confronti dell'obesità. Le abitudini Italiane sono molto diverse in termini di tipologia della colazione rispetto a quelle di altri paesi nei quali è stata condotta la ricerca in quest'area.

Scopo Comparare l'effetto sull'appetito di quattro colazioni tipicamente italiane e di paragonarle al saltare la colazione in una situazione real-life.

Materiali e metodi Abbiamo reclutato 40 soggetti sani abituati a consumare regolarmente la colazione e li abbiamo avviati random a 5 procedure sperimentali: saltare la colazione (digiuno prolungato) e 4 diverse colazioni iso-caloriche e iso-volumetriche. La valutazione dell'appetito è

stata stabilita mediante punteggio Visual Analogue Scale (VAS), registrato 8 volte nelle 4 ore successive al pasto.

Risultati Il consumo della colazione si è associato ad un punteggio di sazietà e senso di ripienezza superiori, e di senso di fame, consumo di cibo prospettico, e desiderio di mangiare ridotti rispetto alla condizione di aver saltato la colazione ($p < 0.0001$ per tutte le colazioni). Non sono state invece riportate differenze tra le 4 colazioni. Correlativamente gli individui di sesso maschile hanno documentato una sazietà ridotta ($p = 0.002$) e un senso di fame ($p = 0.020$), consumo prospettico di cibo ($p = 0.017$) e desiderio di mangiare ($p = 0.035$) maggiore rispetto a quello degli individui di sesso femminile. Il comportamento alimentare valutato mediante il DEBQ (questionario) era associato in modo significativo alla risposta dell'appetito alle diverse colazioni.

Conclusioni Soggetti sani hanno un maggior senso di fame durante la mattina nella quale la colazione è stata saltata. A dispetto della diversa composizione in macronutrienti e contenuto di fibra, il senso di appetito non è risultato diverso dopo il consumo delle quattro diverse colazioni. Il genere e le abitudini alimentari influenzano il senso di appetito dopo il consumo della colazione.

Topic

EPIDEMIOLOGIA E ASPETTI SOCIOSANITARI

Prevalenza di diabete e pre-diabete in una coorte di adulti affetti da William-syndrome: follow-up a 5 anni.

M.E. Lunati¹, V. Grancini¹, V. Resi¹, E. Palmieri¹, M. Bedeschi², F. Lalatta², E. Orsi¹

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e Salute pubblica, Università di Milano, Unità Operativa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Fondazione IRCCS Cà Granda H Maggiore Policlinico, Milano. ² Dipartimento di Salute della donna, del bambino e del neonato, Università di Milano, Unità Operativa di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Cà Granda H Maggiore Policlinico, Milano.

Introduzione La sindrome di Williams (WS) è caratterizzata da microdelezione in regione q11.23 cromosoma 7 (WS chromosome region, WSCR). L'emizigiosità del gene sintassina 1A (STX-1) e del gene MLX1L, implicati nei processi di secrezione insulinica, sono ritenuti i maggiori responsabili delle alterazioni glucidiche. Uno studio su adulti WS, evidenziava il ruolo cruciale della ridotta sensibilità insulinica nella patogenesi, senza differenze di secrezione insulinica tra soggetti WS e sani.

Materiali e metodi 20 soggetti WS (13 F, 7 M; età 29.8±5.5 aa) valutati al basale e dopo 5 aa mediante parametri antropometrici e OGTT 75 gr. Pazienti affetti da IGT/DM sono stati trattati secondo le linee-guida, i sovrappeso/obesi hanno iniziato terapia dietetica.

Risultati Al basale, DM e IGT sono stati diagnosticati rispettivamente nel 5% (1/20) e 55% (11/20), mentre IFG in 5 pz già noti per IGT. Al follow-up, IGT è stato riscontrato nel 40% (8/20) di cui 6 anche IFG. Solo in 1 pz è stato diagnosticato DM de novo. L'obesità al basale nel 10% (2/20), al follow up nel 5% (1/20).

Dopo 5 aa, i pz IGT hanno mostrato una ridotta funzione β-cellulare rispetto ai pazienti WS normoglicemici (HOMA-B%: 76.3±34.5 vs 113±29.8, $P = 0.06$; Disposition Index: 3.15±1.22 vs 5.71±1.14, $P = 0.01$), associata ad aumentata IR (HOMA-IR: 2.02±0.5 vs 1.7±1.06, $P = 0.46$). Nei soggetti IGT, HOMA-B% e Insulinogenic Index hanno mostrato riduzione nel tempo (baseline: 108.2±43.6, 5-yr: 73.6±36.3, $P = 0.106$; baseline: 1.03±0.46, 5-aa: 0.89±0.68, $P = 0.637$), HOMA-IR si è mantenuto invariato.

Conclusioni Il cambiamento dello stile di vita ha permesso di ridurre la prevalenza di alterazioni del metabolismo glucidico. Nel presente studio, le alterazioni glicemiche sono associate inizialmente a una ridotta sensibilità, ma successivamente a ridotta funzionalità β-cellulare, dovuta alla delezione di geni come STX-1A. Pertanto è necessario follow-up e correzione dei fattori di rischio, al fine di ritardare la diagnosi di DM.

Monitoraggio glicemico in ambito ospedaliero: appropriatezza e gestione delle risorse

C. Berra¹, F. Zangrandi¹, M. Mirani¹, G. Favacchio¹, C. Margotti¹, R.P. Tomasin¹, P. Meroni¹

¹ Humanitas Research Hospital – Rozzano – Milano.

Nella popolazione ospedalizzata il soggetto affetto da diabete rappresenta circa il 30%. L'iperglicemia all'ammissione in ospedale, con o senza pregressa diagnosi di diabete, si associa a una maggiore morbilità e mortalità in qualunque setting assistenziale. Il monitoraggio della glicemia in tali pazienti o in soggetti a rischio di sviluppare iperglicemia riveste importanza cruciale in quanto ottenere un buon compenso metabolico riduce complicanze infettive e tempi di degenza.

Nel nostro istituto sono stati acquisiti da cartella elettronica tutti i valori glicemici rilevati mediante glicemia capillare dal 1 gennaio al 30 giugno 2015 nei reparti di degenza, escluse le aree intensive e sub intensive, per condurre un'analisi quantitativa e di appropriatezza d'uso, e proporre un protocollo operativo di intervento.

Nel periodo preso in esame 3440 soggetti sono stati sottoposti ad almeno una rilevazione glicemica capillare di cui il 46% a più di 4 rilevazioni quotidiane

È stato elaborato un protocollo di monitoraggio glicemico sulla base delle caratteristiche cliniche dei soggetti ricoverati condiviso con tutto il personale medico e paramedico dell'ospedale ad uso del personale infermieristico allo scopo di ottimizzare le risorse e omologare tale rilevazione parametrica.

- Paziente non diabetico in terapia steroidea controllo al mattino a digiuno e 2 dopo pranzo a giorni alterni (ore 7-15)
- Diabetico in terapia orale al mattino a digiuno 2 ore dopo pranzo e prima di cena a giorni alterni (ore 7-15-19)
- Diabetico in terapia insulinica: 3 volte al giorno prima dei pasti quotidianamente
- Diabetico in terapia insulinica fragile/in alta intensità di cure curva completa (7-11-15-19-22)

In seguito ad adeguata attività formativa il protocollo è stato attuato dal 1 gennaio 2016. Nel primo semestre dell'anno corrente sono risultati monitorati 3713 soggetti ma la percentuale di quelli che avevano più di 4 rilevazioni quotidiane è stata del 38%.

La creazione di un protocollo condiviso, associato ad un adeguato percorso formativo, può generare una ottimizzazione delle risorse (materiale, tempo), senza impattare negativamente sull'outcome clinico.

Il passaggio successivo è l'attivazione di un segnale di "warning" in cartella elettronica per il medico tutor a cui poi seguirà un'ulteriore segnalazione all'equipe diabetologica.

Confronto delle caratteristiche antropometriche e glicometaboliche tra la popolazione extracomunitaria e la popolazione italiana al primo contatto con la Struttura Diabetologica

V. Magri¹, M. Rota¹, E. Carrai¹, S. Di Lembo¹, P. Ruggeri¹

¹ ASST Cremona, Centro Diabetologico.

Introduzione Il diabete mellito oggi colpisce una parte rilevante della popolazione, tra cui numerosi immigrati che rappresentano e rappresenteranno una percentuale sempre più cospicua dei pazienti nel prossimo futuro. Anche nella nostra provincia cremonese e pertanto nel nostro Centro Diabetologico si conferma ormai da molti anni questa nuova realtà multietnica con implicazioni sociali, e sanitarie assistenziali considerevoli.

Scopo Valutare e confrontare, al momento del primo accesso all'ambulatorio diabetologico, le differenze tra la popolazione italiana e la popolazione extracomunitaria per quanto riguarda alcune caratteristiche antropometriche e glicometaboliche in base alla durata di malattia e di comparsa della medesima.

Materiale e metodi Sono stati presi in considerazione 441 primi accessi al nostro Centro nel corso del secondo semestre 2015

- 382 pazienti italiani (279 con diabete diagnosticato da meno di 1 anno + 103 con diabete noto da anni)
- 59 pazienti extracomunitari (46 con diabete diagnosticato da meno di 1 anno + 13 con diabete noto da anni), tra cui 66% di etnia indiana e 34% appartenenti ad altre etnie

Per ogni paziente sono stati registrati

- parametri antropometrici (sesso, età, BMI)
- parametri clinici (durata di malattia, terapia adottata, complicanze note)
- parametri metabolici (glicemia a digiuno, HbA1c, quadro lipidico, funzione renale)

Risultati Rispetto alla popolazione italiana, la popolazione extracomunitaria presenta un più alto valore di HbA1c ed un più elevato BMI sia nei pazienti neo-diagnosticati che nei diabetici noti

L'età dei pazienti extracomunitari al primo accesso (e quindi la precocità di comparsa della malattia diabetica) è minore rispetto ai pazienti italiani

Nella popolazione extracomunitaria sono più rare le complicanze macroangiopatiche note sia per i pazienti neodiagnosticati sia per quelli con lunga durata di malattia.

Nella popolazione extracomunitaria il ricorso a terapie polifarmacologiche con ipoglicemizzanti orali (differenti dalla metformina) ed eventualmente alla terapia combinata con insulina è molto più diffuso.

Conclusioni La diffusione della malattia diabetica tra la popolazione extracomunitaria rappresenta un problema di rilevante gravità che presenta specifiche caratteristiche responsabili di una maggior rapidità della progressione dello scompenso glicometabolico sia per i pazienti con diabete di lunga durata, ma soprattutto per i pazienti con recente diagnosi di malattia.

Sono molteplici le cause che possono giustificare questi dati: sottovalutazione dei sintomi da parte dei pazienti extracomunitari, la difficoltà di accesso verso le strutture sanitarie nei paesi d'origine, la minor attenzione diagnostica per le possibili complicanze, la barriera linguistica che rende difficile la gestione.

Inoltre la maggior parte segue un regime dietetico disordinato, uno stile di vita scorretto e generalmente una scarsa igiene personale e spesso la compliance farmacologica è inadeguata per molteplici motivi.

La fotografia di questo studio conferma l'importanza di un'opera di sensibilizzazione per potenziare i processi diagnostici e percorsi di cura adeguati e comprensivi rivolti ai pazienti della diverse etnie. Ci suggerisce inoltre la necessità di incrementare l'attenzione con studi specifici per comprendere i processi fisiopatologici relativi alla modalità di insorgenza, progressione e relativa aggressività della malattia diabetica nella popolazione straniera.

Le caratteristiche clinico-demografiche di una popolazione diabetica di etnia indiana

E. Carrai¹, V. Magri¹, S. Di Lembo¹, P. Ruggeri¹

¹ ASST Cremona, Centro Diabetologico.

Introduzione Negli ultimi anni, nel nostro centro diabetologico, vengono seguiti numerosi pazienti diabetici di etnia indiana.

Le cause del considerevole aumento, in Italia, di diabete negli indiani, sono riconducibili all'interazione tra fattori ambientali e fattori genetici. Tra i fattori ambientali emergono le abitudini alimentari, l'urbanizzazione, l'evoluzione tecnologica ed i cambiamenti del mondo del lavoro che favoriscono uno stile di vita meno attivo.

Scopo Identificare le caratteristiche clinico-demografiche di una popolazione diabetica di etnia indiana seguita presso il Centro Diabetologico dell'ASST di Cremona.

Materiali e metodi Sono stati analizzati i dati di tutti i pazienti affetti da diabete di tipo 2, di etnia indiana, seguiti presso il Centro diabetologico negli ultimi 5 anni (2010-2015). I dati sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche informatizzate.

Sono stati considerati: età, sesso, durata di malattia, familiarità, tipo di terapia, BMI, emoglobina glicata e complicanze (retinopatia, cardiopatia, neuropatia, nefropatia, ipertensione, piede diabetico).

Risultati Il campione era costituito da 165 pazienti di cui 62% uomini e 38% donne, età media 53,07 anni ($\pm 11,61$) di cui 41% con meno di 50 anni, il 43% tra i 50 e i 65 anni; il 9% tra i 65 e i 75 anni e il 7% con più di 75 anni.

Il 6% non presentava familiarità per diabete di primo e/o secondo grado, il 20% dichiarava familiarità e il 74% non ha fornito alcuna risposta in merito. Il 64% dei pazienti sono stati trattati con terapia ipoglicemizzante orale, il 17% con terapia insulinica, il 14% con terapia combinata e 5% con dieta.

Conclusioni Dall'analisi del nostro campione si evince che la maggior parte sono uomini con un'età media relativamente giovane. Un dato significativo riguarda la familiarità: pur tenendo conto che il 74% del campione non fornisce risposta nel merito, i dati raccolti documentano, invece, che solo una piccola parte del campione presenta familiarità di primo grado e secondo grado.

Le complicanze più frequenti sono l'ipertensione (26,1%), la retinopatia (12,7%) e la nefropatia (10,9%). Si evidenzia un'alta percentuale di dati, relativi alle complicanze, non disponibili che può essere giustificata dalla difficoltà nell'eseguire l'anamnesi, da parte del nostro personale sanitario, dovuta a barriera linguistica e socio-culturale.

DURATA DI MALATTIA (ANNI)	6,7 \pm 5,11
Altezza (cm)	165,9 \pm 9,4
Peso (kg)	76,26 \pm 14,77
BMI (kg/m ²)	28,2 \pm 7,6
Emoglobina glicata (%)	8 \pm 1,55

COMPLICANZE	SI	NO	DATI NON DISPONIBILI
Retinopatia (%)	12,7	66,7	20,6
Cardiopatia (%)	9,1	54,5	36,4
Neuropatia (%)	3,6	50,9	45,5
Nefropatia (%)	10,9	50,3	38,8
Iperensione (%)	26,1	50,9	23,0
Piede diabetico (%)	4,2	58,8	36,9

Topic

GRAVIDANZA

Consapevolezza del diabete e programmazione della gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1: cosa cambia in due decenni?

L.M. Bonini¹, C. Molinari², S. Letizia², M. Castiglioni³, A. Laurenzi², M. Scavini^{1,2}, T. Raserà⁴, N. Dozio^{1,2}

¹Università Vita Salute San Raffaele. ²IRCCS Ospedale San Raffaele Divisione di medicina interna ad indirizzo endocrino metabolico. ³Divisione di ostetricia e ginecologia, Milano. ⁴Korian Italia, Milano.

Introduzione Nonostante l'evidenza che la pianificazione migliori gli esiti delle gravidanze, solo il 30-50% delle donne con diabete di tipo 1 o di tipo 2 pianifica la gravidanza. Lo scopo di questo studio è valutare la consapevolezza sulla malattia, l'importanza della pianificazione della gravidanza e i problemi ginecologici nelle donne in età fertile presso l'ambulatorio di diabetologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele.

Metodi Tra il 29 febbraio e il 31 maggio 2016, attraverso un questionario anonimo autosomministrato, è stata valutata la conoscenza delle donne con diabete riguardo alla malattia e alla sfera riproduttiva. I risultati sono stati confrontati con quelli di uno studio analogo condotto nel 1997.

Risultati Centoventi donne con diabete di tipo 1 hanno restituito il questionario. L'età media d'insorgenza del diabete era di 13,3 anni vs 18,3 nel 1997. I livelli medi di HbA_{1c} sono migliorati a 7,4% da 8% nel 1997, con l'85% delle donne che riporta assenza di complicanze (il 75% nel 97). Il numero di donne che ha partecipato a sessioni di educazione sul diabete è aumentato a 55% da 23% nel 97. L'85% delle donne ha usato qualche forma di contraccezione in passato (il 72% nel 97): i metodi di barriera sono risultati i più usati (31% vs 23% nel 97). Il 73% delle donne ha avuto informazioni sull'importanza di pianificare la gravidanza (il 62% nel 1997); 36 donne hanno avuto 53 gravidanze vs 41 con 69 gravidanze nel 97, solo il 36% delle gravidanze è stato pianificato (il 33% nel 97).

Conclusioni Nonostante un miglioramento dei livelli di HbA_{1c}, dell'offerta di educazione terapeutica e di consapevolezza sul diabete, la "ricezione" della necessità di programmare la gravidanza non è cambiata. È essenziale definire metodi più efficienti di formazione degli operatori sanitari e di informazione delle donne per aumentare le gravidanze programmate nelle donne con diabete e migliorarne gli esiti.

Un "ritocchino" per il Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP)

G. Di Carlo¹, C. Molinari², M.T. Castiglioni³, A. Caretto³, P. Bombardieri³, N. Dozio², M. Scavini⁴

¹Università Vita-Salute San Raffaele, Milano. ²IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - UO di Medicina Generale ad Indirizzo Diabetologico ed Endocrino-Metabolico. ³IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - UO Ostetricia e Ginecologia. ⁴IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Diabetes Research Institute.

Introduzione Il Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP), compilato per tutti i nati in Italia entro 10 giorni dal parto, non consente purtroppo di identificare le gravidanze di donne con DMT1, DMT2 o DG. Anche per questo in Italia non sono disponibili dati di popolazione sugli esiti della gravidanza nelle donne con diabete, a differenza di quanto disponibile per la popolazione generale (periodici rapporti CeDAP ministeriali).

Scopo Validare l'uso di 5 semplici domande (DM pregestazionale sì/no, tipo di DM, pregressa terapia per DM, OGTT sì/no, diagnosi di GDM sì/no, SMBG in gravidanza sì/no, insulina in gravidanza sì/no), aggiunte all'attuale CeDAP, per identificare le gravidanze di donne con diabete pregestazionale e gestazionale.

Materiali Lo studio è stato condotto presso l'UO di Ostetricia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano dal 15/03 al 05/07/2016. Sono state riviste in ordine cronologico le CeDAP di tutte le donne che hanno partorito e per ogni donna con diagnosi di diabete rilevata dalla CeDAP (caso indice) sono state considerate come controlli le successive 3 donne non diabetiche e con screening negativo per DG.

Risultati Nel periodo di studio sono stati espletati 559 parti. Dalle schede CeDAP sono stati identificate 50 donne con diabete (6 DMT1, 3 DMT2, 41 GDM). La revisione delle cartelle cliniche e l'intervista con le pazienti confermavano il diabete in 48 donne su 50, con 2 falsi positivi [4,0% (IC95% 0,49, 13,7)], ovvero 2 donne non diabetiche identificate come donne con DG nella CeDAP, e l'assenza di falsi negativi, ovvero donne con diabete identificate come non diabetiche nella CeDAP (Cronbach alpha 0,98).

Conclusioni Le 5 domande proposte identificano correttamente le donne con DMT1, DMT2 o DG. Il loro inserimento nell'attuale CeDAP consentirebbe l'analisi separata degli esiti delle gravidanze di donne con DMT1, DMT2 o DG nel rapporto CeDAP elaborato periodicamente dal Ministero della Salute.

Aderenza alle linee guida per lo screening del diabete gestazionale nelle donne che hanno partorito nel 2016 presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

C. Molinari¹, G. Di Carlo², N. Dozio¹, M.T. Castiglioni³, S. Rinaldi³, L. Cavalieri³, A.M. Bolla¹, M. Scavini⁴

¹ IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano – UO di Medicina Generale ad Indirizzo Diabetologico ed Endocrino-Metabolico. ² Università Vita-Salute San Raffaele, Milano. ³ IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano – UO Ostetricia e Ginecologia. ⁴ IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano – Diabetes Research Institute.

Premessa L'effettiva aderenza alle linee guida per lo screening del diabete gestazionale (DG) è poco nota. Nel periodo 2007–2010 in Lombardia solo il 31% delle donne in gravidanza veniva sottoposta a screening.

Scopo Stimare la percentuale di gravidanze sottoposte a screening per DG nelle donne che hanno partorito presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano nel periodo 14/03/2016 – 05/07/2016.

Metodi Nel periodo di studio abbiamo inserito 5 domande nel Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP), obbligatoriamente compilato per ogni parto, per identificare le gravidanze complicate da diabete.

Risultati Durante il periodo di studio sono stati espletati 559 parti; 9 gravidanze risultavano complicate da diabete pregestazionale (6 DM1 e 3 DM2), pari all'1.8% delle partorienti. Delle restanti 550 gravidanze, 464 (84,4%) erano state sottoposte a screening per DG con OGTT. Il 76.2% delle donne sottoposte a screening aveva almeno un fattore di rischio per DG (età \geq 35, BMI \geq 25, familiarità di primo grado per diabete, status di immigrata). Nelle donne sottoposte a screening la prevalenza di DG è stata dell'8.8%; (IC95%: 6.4, 11.8%). Tra le donne diagnosticate con DG mediante OGTT, il 5.7% non aveva nessun fattore di rischio per DG tra quelli considerati.

Conclusioni Nel nostro studio abbiamo osservato un aumento della percentuale di gravidanze sottoposte a screening per DG rispetto a quella riportata in Lombardia nel periodo 2007–2010. Sebbene i nostri dati non possano essere generalizzabili alla popolazione generale della Lombardia, questo aumento può avere molteplici spiegazioni: 1. la semplificazione della procedura con un unico OGTT può aver facilitato prescrizione e accettazione dello screening; 2. l'aumento della prevalenza dei fattori di rischio su cui si basa l'indicazione allo screening (mamme meno giovani, sovrappeso/obesità, immigrazione); 3. l'aumento della consapevolezza di operatori sanitari e pazienti relativamente all'importanza dello screening per DG.

Topic

FISIOPATOLOGIA

Ipovitaminosi B1 nel paziente oncologico pre-chirurgico e diabete mellito tipo 2: un circolo vizioso?

A. Pulcina¹, R. Trevisan², F. Cortinovis¹

¹ USS Dietologia Clinica ASST "Papa Giovanni XXIII", Bergamo. ² USC Maltattie Endocrine e Diabetologia, ASST "Papa Giovanni XXIII", Bergamo.

Introduzione Il deficit di tiamina (vitamina B1) nei soggetti neoplastici candidati a intervento di chirurgia addominale maggiore costituisce un severo fattore di rischio perioperatorio per l'insorgenza di sindrome di Wernicke. Il fabbisogno di vitamina B1 sembra aumentato nei pazienti diabetici di tipo 2 (DM2).

Scopo dello studio Valutare la prevalenza di ipovitaminosi B1 in pazienti con e senza DM2, candidati ad intervento per neoplasia del tratto digerente.

Materiali e metodi Abbiamo reclutato dal 2014 al 2016 tutti i pazienti affetti da neoplasia digestiva candidati a intervento di chirurgia addominale. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione nutrizionale pre-operatoria completa.

Risultati Sono stati valutati 135 pazienti: 35 pazienti erano DM2 di cui 11 con ipovitaminosi B1. 85 soggetti dei 135 valutati sono stati poi sottoposti a intervento: i DM2 erano 25, di cui 11 con deficit di tiamina. Sia nei soggetti candidati all'intervento ($p = 0.01$) sia in quelli poi operati ($p = 0.03$) si è osservata una prevalenza di ipovitaminosi B1 significativamente superiore nei DM2 rispetto ai non diabetici. A1c (mmol/mol) dei DM2 con ipovitaminosi B1 era significativamente più elevata rispetto ai DM2 senza tale deficit (63.2 ± 6.8 vs 50.2 ± 3.5 ; $p < 0.05$). L'82% dei DM2 con ipovitaminosi B1 era trattato con metformina, mentre solo il 29% dei DM2 con normali livelli di tiamina assumeva tale farmaco ($p = 0.008$).

Conclusioni La prevalenza di ipovitaminosi B1 nei soggetti neoplastici candidati ad intervento di chirurgia addominale è risultata significativamente superiore tra i pazienti affetti da DM2 rispetto ai non diabetici. La terapia con metformina e un peggiore controllo glicemico sembrano essere rilevanti. Anche se i meccanismi che portano a deficit di tiamina nel diabetico non sono del tutto noti, OCT1 è un recettore localizzato sugli epatociti coinvolto nell'uptake sia di metformina sia di tiamina, mediante un legame "competitivo". Tale legame "competitivo" potrebbe contribuire nel ridurre l'uptake di tiamina nei DM2 trattati con metformina.

Pazienti obesi con diabete di tipo 2 in mediocre compenso glicemico sono caratterizzati da alterata dispendio energetico a riposo

G. Manzoni¹, S. Perra¹, M. Radaelli¹, A. Oltolini¹, F. Martucci¹, S. Villa¹, G. Lattuada¹, G. Perseghin²

¹ Medicina Metabolica, Policlinico di Monza. ² Medicina Metabolica, Policlinico di Monza e Università degli Studi di Milano.

Introduzione Pazienti con diabete di tipo 2 alla diagnosi sono spesso caratterizzati da una riduzione del peso corporeo e questa riduzione è tanto più marcata tanto più grave è lo scompenso glicometabolico; si ritiene che questa riduzione ponderale possa essere associata alla glicosuria.

Ipotesi e Scopo Un'alterazione del dispendio energetico in queste condizioni potrebbe contribuire alla riduzione ponderale; infatti sia il metabolismo ossidativo del glucosio che quello degli acidi grassi potrebbe essere aumentato in associazione alla aumentata disponibilità dei substrati circolanti tipica della condizione di scompenso metabolico.

Materiali e metodi Abbiamo quindi valutato retrospettivamente il dispendio energetico a riposo e la composizione corporea in un gruppo di 62 pazienti con diabete di tipo 2 e obesità severa (BMI > 35 kg/m²) segregati per coloro che al momento dello studio di calorimetria indiretta documentavano un buon (HbA1c < 7.5%; n=36) o mediocre (HbA1c > 7.5%; n=26) compenso glicemico comparandoli ad un gruppo di soggetti non diabetici (n=20) con caratteristiche antropometriche simili.

Risultati Il sottogruppo di pazienti diabetici in mediocre compenso (HbA1c: $9.4 \pm 1.6\%$) erano caratterizzati da un dispendio energetico a riposo significativamente elevato quando comparato ai pazienti in buon compenso glicemico (HbA1c: $6.6 \pm 0.6\%$) e ai controlli (HbA1c: $5.8 \pm 0.7\%$) sia valutando il valore di dispendio assoluto, che normalizzato per kg di massa libera da grasso o ancora come rapporto tra dispendio predetto secondo equazioni di Harris-Benedict e dispendio misurato ($p < 0.0001$ per tutti sia rispetto ai diabetici in buon compenso che ai controlli non diabetici). Il quoziente respiratorio era elevato nei pazienti in mediocre compenso glicemico (0.92 ± 0.08 ; $p < 0.05$) rispetto ai pazienti in buon compenso (0.87 ± 0.13) e ai soggetti di controllo (0.86 ± 0.08).

Conclusione Il dispendio energetico a riposo nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 è influenzato dal grado di compenso glicemico e dalla disponibilità di substrati circolanti. La valutazione del bilancio energetico e dell'effetto di farmaci con potenziale effetto metabolico deve quindi tenere in considerazione questo aspetto sia nel contesto di eventuali confronti tra pazienti con diverse caratteristiche sia nel contesto di confronti negli stessi pazienti in momenti diversi della storia naturale della loro malattia e sottoposti a diversi trattamenti farmacologici.

Effetto dell'ipotiroidismo in adeguata terapia sostitutiva con LT4 sulla risposta al bendaggio gastrico

M.G. Radaelli¹, A. Oltolini¹, M. Pizzi², M. Villa³, F. Martucci¹, S. Villa¹, A. Alberti², P. Pizzi², G. Perseghin⁴

¹ Medicina Metabolica, Policlinico di Monza. ² CSRTO, Policlinico di Monza. ³ Psicologia Clinica, Policlinico di Monza. ⁴ Medicina Metabolica, Policlinico di Monza e Università degli Studi di Milano.

Introduzione L'ipotiroidismo primario in terapia con LT4 non è infrequente nella popolazione obesa che viene valutata per un eventuale intervento di chirurgia bariatrica. Abbiamo recentemente documentato che pazienti obese ipotiroidiche hanno una piccola ma significativa alterazione del dispendio energetico a riposo. Non si può inoltre escludere che l'intervento bariatrico possa determinare alterazioni quantitative e qualitative dell'assorbimento di LT4.

Scopo Valutare se la presenza di ipotiroidismo, anche quando adeguatamente trattato, possa avere un impatto deleterio sulla risposta all'intervento bariatrico.

Materiali e metodi Abbiamo valutato retrospettivamente la risposta al bendaggio gastrico eseguito tra 01/06/2012-01/06/2014 in 28 pazienti con ipotiroidismo da almeno 5 anni e obesità di III grado e l'abbiamo paragonata a quella di 94 pazienti normotiroidiche simili per caratteristiche antropometriche (età: 47±9 vs. 44±11 anni, BMI: 44±6 vs. 43±6 kg/m²) sottoposte alla stessa procedura.

Risultati A 9-12 mesi dall'intervento le donne con ipotiroidismo hanno ottenuto una riduzione ponderale massima del 19±11% ed una excess weight loss (EWL%) del 39±24% non differenti da quelle del gruppo di donne normotiroidiche (21±12% e 42±24%; p=0.34 e p=0.62 rispettivamente). Il 15% delle donne ipotiroidiche e il 18% delle donne normotiroidiche ha avuto una EWL<20% e il 52% delle donne ipotiroidiche e il 49% delle donne normotiroidiche ha avuto una EWL>40% (p>0.1). Un sottogruppo di donne ipotiroidiche (n=18) e controllo (n=63) non ha dimostrato differenze nella riduzione del BMI e alla velocità di re-gain del peso post-bendaggio a 24 mesi dalla procedura.

Conclusione La presenza di ipotiroidismo al basale non sembra influenzare significativamente la risposta terapeutica ad 1 anno dal bendaggio gastrico. Rimane da chiarire se un effetto possa rendersi più evidente a follow-up più lunghi e quale possa essere l'eventuale impatto delle chirurgia bariatrica di tipo malassorbitivo.

Ruolo delle cellule B regolatorie antigene specifiche nel diabete autoimmune

Usuelli V¹, D'Addio F², Tezza S², Ben Nasr M², Maestroni A¹, Fiorina P^{1,2}

¹ Transplant Medicine Division, San Raffaele Hospital, Milan, Italy. ² Nephrology Division, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Introduzione Le cellule B sono importanti cellule presentanti l'antigene che contribuiscono alla comparsa del diabete di tipo 1 (T1D). Topi NOD mancanti di cellule B non sviluppano T1D e non presentano risposte immunitarie verso i principali autoantigeni delle isole pancreatiche. Recenti scoperte hanno rivelato un ulteriore ruolo per le cellule B, in particolare come potenziali cellule regolatorie.

Scopo Ci proponiamo di caratterizzare le cellule B regolatorie (Bregs) per esplorare il loro meccanismo d'azione, di stabilire un metodo affidabile e riproducibile per generare cellule Bregs da individui con T1D, con l'obiettivo di utilizzare le Bregs, come terapia contro il T1D.

Risultati Abbiamo recentemente scoperto una popolazione di cellule Bregs, dotate di proprietà regolatorie uniche, che mantengono la tolleranza agli autoantigeni nei topi NOD che, naturalmente, non sviluppano iperglicemia. I nostri dati hanno mostrato che topi NOD normoglicemici per lungo tempo presentano nelle isole pancreatiche un aumento di cellule Bregs IL-10+. Le Bregs sorgono all'interno di un pool altamente attivato di cellule B selezionate da specificità antigenica in grado di sopprimere la proliferazione di cellule T diabetogene in risposta al peptide BDC2.5 *in vitro* e *in vivo*, prevenendo così il trasferimento del diabete. È interessante notare come il fenotipo/funzione delle cellule B nei pazienti con T1D e in quelli con autoanticorpi, ma senza T1D vadano in parallelo con quello di topi NOD iperglicemici e naturalmente protetti, rispettivamente. È quindi possibile che nel T1D si verifichi uno sbilanciamento tra le cellule Bregs e le cellule B attivate.

Conclusioni Capire se via sia un difetto antigene specifico nelle cellule Bregs in individui con T1D è sicuramente necessario per ristabilire la tolleranza, in questo modo si potrà trasferire e quindi utilizzare in clinica una terapia cellulare per il T1D avvalendosi di cellule Bregs antigeno-specifiche.

Un particolare caso di encefalopatia di Wernicke in un paziente diabetico: carenza di tiamina e magnesio indotta da metformina?

D. Baroncini¹, S. Baldini¹, P.O. Annovazzi¹, E. Pigni², I. Franzetti³, M. Zaffaroni¹

¹ Dipartimento di Neurologia. ² Centro Studi Sclerosi Multipla. ³ UOC Diabetologia-Endocrinologia, ASST Valle Olona, Presidio Ospedaliero di Gallarate.

Introduzione È noto che la metformina può causare deficit di vitB12 nei diabetici tipo 2. Ad oggi non sono noti casi di carenza di vitB1 (tiamina) indotti da metformina.

Scopo Presentare il caso di un diabetico trattato con metformina che ha sviluppato encefalopatia di Wernicke associata a ipomagnesemia.

Caso clinico Un uomo di 41 anni giungeva in PS con tremori diffusi, disartria e oscillopsia. In APR: diabete tipo 2, reflusso gastro-esofageo, ipertensione arteriosa e fumo di sigaretta. Negli ultimi 3 mesi calo ponderale di 20 Kg, con diarrea nelle ultime settimane. La terapia in corso era metformina (aumentata da 1700 a 2425 mg/die da 3 mesi), sitagliptin 50 mg x 2, bisoprololo 5 mg, valsartan 80 mg e omeprazolo 20 mg. In PS riscontro di ipocalcemia, ipomagnesemia ed ipopotassiemia. Nonostante la correzione dello squilibrio elettrolitico persisteva marcata disartria. Erano presenti anche stato confusionale e disturbi della coordinazione. La RMN encefalo mostrava iperintensità cerebellare, come in alcuni stati carenziali/metabolici e nelle s. paraneoplastiche. Escluse altre patologie, era posta diagnosi di encefalopatia di Wernicke, iniziando la supplementazione di tiamina (folati e vitB12 normali). Dopo un iniziale miglioramento, il quadro clinico peggiorava nuovamente in concomitanza a recidiva di ipomagnesemia, probabilmente secondaria alla preparazione per una colonscopia. Dopo la supplementazione congiunta di tiamina e magnesio si osservava nuovamente netto miglioramento del quadro clinico e radiologico.

Conclusioni La carenza di vitB1 può provocare importanti complicanze cardiologiche e neurologiche. L'ipomagnesemia può peggiorare tale deficit, poiché il magnesio è un importante cofattore del metabolismo della vitB1. La metformina può aver contribuito al deficit di vitB1 poiché condivide lo stesso trasportatore intestinale ed epatico (meccanismo di inibizione competitiva) e, nei diabetici, è associata ad ipomagnesemia (da probabile perdita gastroenterica).

Topic

ESERCIZIO FISICO

Progressione delle modificazioni metaboliche e cardiovascolari nel diabete con l'allenamento fisico

R. Ghelardi¹, F. Pinto¹, A. Boi¹, R. Galimberti¹, M. Novarria¹, B. Guazzini¹, J. Rinaldi¹, L. Bernardi²

¹ Unità di Diabetologia, Ospedale Vizzolo-Predabissi, ASST Melegnano-Martesana. ² Folkhälsan Research Center, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

Introduzione L'attività fisica è un fattore determinante nella cura del diabete. Lo scopo di questo studio è stabilire se, per una progressione ottimale delle variabili cardiovascolari e metaboliche durante un programma di allenamento, occorra un carico di lavoro progressivo, oppure se sia sufficiente mantenere un carico costante.

Materiali e metodi Abbiamo studiato 47 pazienti diabetici di tipo 2 (età 44-79a) seguiti dal Centro di Diabetologia di San Giuliano Milanese.

Ciascun paziente si è sottoposto a 12 sessioni di attività fisica adattata: 1 sessione/settimana, durata 60', di cui 10' riscaldamento generale, 40' fase centrale di lavoro, 10' per defaticamento; la fase centrale comprendeva attività aerobiche (cicloergometri e tapis-roulant, 20'), ed esercizi isotonici a corpo libero, modalità circuito (20'), a carico costante (4,5 METs). Prima e dopo ciascuna delle 12 sessioni sono state rilevate la glicemia capillare e la pressione arteriosa. A inizio e fine protocollo sono stati valutati peso, BMI, massa grassa, circonferenza vita, HbA1c, lipidi, insulinemia, HOMA.

Risultati Rispetto alle condizioni basali si è osservata una riduzione significativa di BMI ($p=0.03$) e massa grassa ($p=0.0036$), e una riduzione marginale della circonferenza vita ($p=0.069$), con aumento del colesterolo-HDL ($p=0.0017$), e diminuzione di HOMA ($p=0.025$) e insulinemia ($p=0.032$).

La glicemia dopo ciascuna sessione di allenamento è sempre risultata significativamente minore di quella iniziale ($p < 0.03$). La glicemia all'inizio di ciascuna sessione si è progressivamente ridotta nelle prime 3 sessioni (da 163 ± 62 a 137 ± 51 mg/dL, $p = 0.019$), successivamente è risalita tra 142 ± 42 (4ª sessione) e 152 ± 40 mg/dL (11ª sessione). Le pressioni sistolica e diastolica si sono ridotte ($p > 0.03$) dopo ciascuna sessione, eccetto la prima. Tra le sessioni non si è notata una differenza significativa (interferenza con la terapia antiipertensiva?)

Conclusioni Un programma di attività fisica anche blando per intensità e frequenza migliorava il BMI, la massa grassa, il quadro lipidico e l'insulino-resistenza. Tuttavia, abbiamo evidenziato per la prima volta che seguendo il trend glicemico delle sessioni precedenti si potrebbe ottenere un ulteriore miglioramento, aumentando progressivamente il carico di lavoro di ciascun paziente.

Topic

TERAPIA

Evoluzione del rischio cardiovascolare in soggetti con diabete mellito tipo 2 in trattamento persistente con sitagliptin: lo studio PERS&O (PERSistent Sitagliptin treatment & Outcomes)

V. De Mori¹, G. Buonaiuto¹, A. Brusa², A. Balini¹, D. Berzi¹, R. Carpinteri¹, E. Cipponeri¹, F. Forloni¹, G. Merigalli¹, G.L. Ronco³, A.C. Bossi¹

¹ UOC Malattie Endocrine, Centro di riferimento regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest. ² UO Farmacia; ASST Bergamo Ovest, Treviglio (Bg). ³ Emmonos, HealthCare Senior Consultant, Como.

Introduzione UKPDS Risk Engine (RE) è considerato il metodo più affidabile per quantificare il rischio cardiovascolare (CV) nel diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Scopo Studio retrospettivo osservazionale monocentrico "real-world" calcolando UKPDS RE al baseline (prima dell'add-on di sitagliptin) e durante follow-up a medio-lungo termine in pazienti in terapia persistente con sitagliptin per validare l'algoritmo in soggetti italiani di età e durata DMT2 non pre-specificata, con o senza malattia CV; valutare eventuali differenze di genere e l'effetto del trattamento con sitagliptin.

Materiali e metodi 462 pazienti con DMT2 non ben controllato ($HbA1c > 7.5\%$) risultavano in terapia con sitagliptin: 170 di loro (M: 106; età: $63,6 \pm 8,8$; durata DMT2: $11,58 \pm 7,33$; F: 64; età: $65,6 \pm 7,95$; durata DMT2: $13,5 \pm 7,9$) erano in trattamento da 48 mesi. Sono stati registrati i dati clinici e si è calcolato UKPDS RE al baseline, dopo 12 e 48 mesi.

Risultati Previa trasformazione Base Log₁₀ per normalizzare i valori dei fattori di rischio (analisi di normalità di UKPDS RE), la valutazione per genere (T-test) ha confermato le differenze attese ($p < 0,0001$). Sitagliptin ha ottenuto risultati su HbA1c e sul valore di UKPDS RE indipendentemente dal trattamento antidiabetico in uso, con importante effetto sul rischio CV dopo 12 mesi ($p = 0.003$) e dopo 48 mesi ($p = 0.04$) (test ANOVA).

Conclusioni Si sottolinea il miglioramento del controllo metabolico e la riduzione del rischio CV ottenibile con sitagliptin. La validazione di UKPDS RE conferma la potenza e l'affidabilità dell'algoritmo, rispettando la differenza di genere e risultando applicabile a soggetti neodiagnosticati, ma anche a pazienti con DMT2 di maggior durata; il calcolo di UKPDS RE permette di comprendere l'evoluzione individuale del rischio CV.

Uso di dapagliflozin in una paziente diabetica, ipertesa, in terapia insulinica, in modesto compenso glicometabolico

Grassa B¹, Forloni F², Masserini B³, Mauri C⁴, Resi V⁵, Rondinelli M⁶, Savulescu I⁷, Bossi AC², Genovese S⁶.

¹ SSDI Diabetologia, PO Mariano Comense, ASST Lariana. ² UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete, Ospedale Treviglio, ASST Bergamo Ovest. ³ SSD Malattie Endocrine - Diabetologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano. ⁴ Ospedale Sant'Anna, ASST Lariana, Como. ⁵ Servizio di Diabetologia - UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione. IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. ⁶ UO Diabetologia - Endocrinologia, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano. ⁷ Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituto di Cura "Città di Pavia", Pavia.

Introduzione dal 2015 è disponibile in Italia una nuova classe di farmaci ad azione glicosurica: gli inibitori SGLT2 o gliiflozine. Tramite un meccanismo d'azione a livello del tubulo prossimale renale, essi determinano un miglioramento del metabolismo glicidico, pressorio, uricomico e lipidico.

Scopo: presentazione del caso clinico di una paziente diabetica in trattamento insulinico multiiniettivo a cui è stato aggiunto dapagliflozin.

Materiali e metodi raccolta di dati anamnestici e clinici tramite cartella clinica informatizzata. Prima dell'add-on di dapagliflozin la paziente presentava: altezza 150 cm; peso: 69 kg; BMI: 30.7; CV 100 cm; glicemia a digiuno: 225 mg/dl; HbA1c: 8.2%; LDLc: 162 mg/dl; GOT/GPT: 19/29 U/L; creatinemia: 0,59 mg/dl; ACR: 0,67 mg/g crea; GFR: 103 ml/min/1.73 m². Terapia in corso: aspart 8 a colazione, 12 a pranzo e 12 a cena, glargine 40 dopo cena (totale: 72 U), irbesartan 150 mg/die; esomeprazolo 40 mg/die; escitalopram 10 gtt/die. Rapido beneficio dopo introduzione di dapagliflozin 10 mg: a 2 mesi HbA1c 7.5% (-0.7%) con riduzione del fabbisogno di aspart (-16 U) e di glargine (-2 U).

Risultati in questa paziente, affetta da diabete tipo 2 da 22 anni, complicato da retinopatia diabetica background e neuropatia periferica dal 2013, ipertesa dal 2008 e dislipidemia, a distanza di 8 mesi dalla somministrazione di dapagliflozin abbiamo ottenuto: HbA1c 7.4 % (-0.8%), sospensione di aspart a colazione (fabbisogno insulinico totale:

50 U); LDLc 138 mg/dl ($- 24$ mg/dl) senza statina (per intolleranza); peso: 64,5 kg ($- 4,5$ kg).

Conclusioni dapagliflozin ha determinato un effetto positivo sul metabolismo glucidico, lipidico e sul peso corporeo. Si è dimostrato sicuro, efficace e ben tollerato, portando a un miglioramento del compenso glicemico, con un risparmio del quantitativo insulinico e del numero di somministrazioni.

Waiting for PCSK9 inhibitors!

Utilizzo del "protocollo di Cleveland modificato" in pazienti diabetici tipo 2 complicati da cardiopatia ischemica cronica post-IMA con intolleranza alle statine: case series

P. Desenzani, B. Bonzi, C. Mascadri, M.C. Tusi, T. Scalvini

UOS Diabetologia dell'UOC Medicina Generale, PO Montichiari-ASST degli Spedali Civili di Brescia.

I dati presenti in letteratura riportano che circa il 10% di pazienti che assumono statine presentano intolleranza (riferendo mialgie, astenia e dolori diffusi senza riscontro di rhabdomiolisi) con necessità, in molti casi, di dover interromperne l'utilizzo. Durante la routinaria attività clinica del nostro Ambulatorio di Diabetologia abbiamo registrato, in circa 2 anni (2014-2015), cinque casi di pazienti giunti alla nostra osservazione lamentando mialgie diffuse verosimilmente secondarie a terapia con statine. Le caratteristiche dei 5 pazienti erano le seguenti: 3 maschi e 2 femmine, durata di malattia 7 anni ± 2 , età media 60 ± 5 anni, BMI di 28 ± 3 kg/m², tutti in buon controllo glicometabolico (HbA_{1c} di 7,3 $\pm 0,2\%$) e complicati da CIC post IMA in esiti di PTCA in assenza di complicanze microangiopatiche (in particolare EMG nella norma). Agli esami ematochimici ed ormonali di controllo (eseguiti sia basalmente che dopo aver presentato mialgie) i pazienti presentavano valori normali di CPK, GOT, GPT, creatininemia, esame urine, indici di colesterasi, TSH e Vitamina D. I pazienti erano in terapia con Metformina a dosaggio standard associata ad Inibitori DPP4 in 2 casi, ad Analogo del GLP 1 long acting in 1 caso e da sola Metformina negli altri 2 casi: tutti assumevano inoltre antiaggreganti piastrinici (3 Paz Asa e 2 Clopidogrel), inibitori del sistema RAS (Ace inibitori o Sartani) e Beta- bloccanti. La terapia ipolipidizzante era la seguente: Simvastatina (2 Pts) ed Atorvastatina (3 Pts) al dosaggio rispettivamente di 40 e 80 mg/die: tale dosaggio consentiva sempre di raggiungere un valore di Col LDL inferiore a 70 mg/dl con HDL superiore a 50 mg/dl e trigliceridemia a target (inferiore a 150 mg/dl). Dall'anamnesi nessun paziente assumeva succo di pompelmo né farmaci che potessero dare interferenze con CYP3A4. A fronte dell'imprescindibile necessità di mantenere un ottimale controllo del colesterolo LDL, HDL e trigliceridemia e delle intollerabili mialgie lamentate si è deciso, in primis, di provare a ridurre del 50% i dosaggi delle statine assunte. A fronte della persistenza dell'astenia e delle mialgie abbiamo concordato, quindi, di sospendere l'assunzione di Simvastatina ed Atorvastatina e di provare ad assumere Pravastatina al dosaggio di 20 mg/die. Solo in 1 paziente tale terapia è stata tollerata (e successivamente aumentata a 40 mg/die per raggiungere il target di colesterolemia LDL): negli altri casi, dopo la ricomparsa di mialgie anche con Pravastatina, si è provveduto a sospendere tale farmaco e ad implementare terapia con Fluvastatina 80 mg/die che è risultata ben tollerata ed efficace solo in un paziente. Nei rimanenti 3 pazienti, dopo un inutile tentativo di terapia con resine sequestranti gli acidi biliari (sospese da tutti dopo appena 30 gg per riferita difficoltà ad assumerle con continuità ed a tollerarle per riferiti disturbi gastroenterici), si è deciso di provare ad utilizzare una statina più potente con emivita maggiore secondo il protocollo di Cleveland (Rosuvastatina 5 mg 1 cpr/alla settimana successivamente, dopo 14 giorni, aumentata a 2 cpr/settimana e quindi, dopo altri 14 giorni, a 3 cpr/settimana) associandola a giornaliera assunzione di Ezetimibe 10 mg/die h 20. Con tale opzione terapeutica si è riusciti a raggiungere ed a mantenere (follow-up di 1 anno) una significativa riduzione del colesterolo LDL (inferiore a 70 mg/dl) in assenza di mialgie anche nei 3 pz con maggiore intolleranza alle statine. I nostri case series, dedotti dalla

real-life, ci consentono di poter sottolineare l'imprescindibile ruolo del medico diabetologo nel raggiungere e mantenere il target lipidico del paziente diabetico, in particolare modo in quello in prevenzione secondaria con intolleranza alle statine, conoscendo ed utilizzando tutte le possibili opzioni terapeutiche oggi, e nel prossimo futuro, a sua disposizione.

Panta rei, tutto passa... dal rene. Nuove terapie del diabete al servizio della real life

V. Resi¹, F. Forloni², B. Grassa³, B. Masserini⁴, C. Mauri⁵, M. Rondinelli⁶, S. Genovese⁶, A.C. Bossi²

¹ Servizio di Diabetologia - UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. ² UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete, Ospedale Treviglio, ASST Bergamo Ovest. ³ SSDI Diabetologia, PO Mariano Comense, ASST Lariana. ⁴ SSD Malattie Endocrine - Diabetologia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano. ⁵ Ospedale Sant'Anna, ASST Lariana, Como. ⁶ UO Diabetologia - Endocrinologia, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano.

Introduzione il rene è il target dei farmaci inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i): la loro azione determina una riduzione del riassorbimento ed una aumentata escrezione del glucosio a livello urinario, con diminuzione della glucotossicità e dell'insulino-resistenza. Il meccanismo d'azione degli SGLT2i è quindi indipendente dalla secrezione e dall'attività insulinica.

Scopo valutare gli effetti clinici e metabolici della terapia con dapagliflozin in un paziente affetto da diabete mellito tipo 2 scompensato

Materiali e metodi uomo di 55 anni, autotrasportatore; nega fumo e potus, ma segue una dieta poco equilibrata. Soffre di ipertensione arteriosa, dislipidemia mista. Diagnosi casuale di DMT2 nel 2004 posto in terapia con glibepride e metformina. Nel 2009, per scompenso glicometabolico (HbA_{1c}:11%) veniva impostata terapia insulinica in associazione a metformina, sospesa nel 2013 in favore di liraglutide e metformina. Nel Dicembre 2015, per nuovo rialzo dell'HbA_{1c} (10,8%) fu associata degludec. Alla nostra osservazione iniziale (febbraio 2016) emergeva un livello di HbA_{1c} non adeguato (8,5%), con glicemie post-prandiali superiori ai target. Veniva quindi decisa terapia di associazione con dapagliflozin, metformina e insulina basale bedtime previa sospensione di liraglutide.

Risultati dopo circa 3 mesi si è rilevato un miglioramento dell'HbA_{1c} (7,6%) con riduzione netta delle glicemie medie post-prandiali; calo ponderale di circa 3 Kg con riduzione dei valori medi di PAS e PAD. Riferito incremento della frequenza minzionale nei primi 10 giorni di trattamento. Si riduceva la terapia insulinica bedtime, con indicazione a una sua rapida sospensione.

Conclusioni dapagliflozin si è rivelato farmaco rapidamente efficace e ben tollerato. È necessario prolungare l'osservazione clinica per esprimere un giudizio di efficacia a medio-lungo termine.

Terapia con gli Inibitori del Co-Trasportatore Sodio-Glucosio di Tipo 2: dati preliminari in real life

E. Palmieri¹, V. Resi¹, V. Grancini¹, M.E. Lunati¹, A. Gaglio¹, E. Orsi¹

¹ Fondazione Ca' Granda IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche.

Introduzione Il diabete di tipo 2 (DMT2) è un importante fattore di aumentato rischio di morte da causa cardiovascolare. Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i) rappresentano la classe di farmaci ipoglicemizzanti di più recente introduzione nella pratica clinica, ad azione completamente insulino-indipendente e che si è dimostrata efficace nella diminuzione del rischio cardiovascolare.

Scopo Valutare l'effetto del trattamento con SGLT2-i -sul compenso glicometabolico, sulla funzione renale e sui parametri antropometrici in pazienti affetti da DMT2 in scarso controllo glicometabolico.

Materiali e metodi Sono stati reclutati 30 pazienti con DMT2 scompensati, (11F, 19M). Nel 37 % dei casi la molecola era associata ad insulina e nel 63 % ad altra terapia ipoglicemizzante. Sono stati valutati il compenso glicometabolico (HbA1c), il profilo lipidico (colesterolo tot, HDL e trigliceridi), i parametri antropometrici (BMI e circonferenza vita) e la funzione renale mediante stima del filtrato glomerulare (GFR con formula CKD-EPI), al basale e dopo 6 mesi dall'introduzione di SGLT2-i.

Risultati dopo 6 mesi di trattamento si è osservata una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c ($8.4 \pm 1.2\%$ vs $7.7 \pm 1.3\%$, $P < 0.05$), e una tendenza alla riduzione del BMI e della CV (31.4 ± 7.9 vs 30.8 ± 7.7 , $p = 0.5$ e 104.6 ± 17.6 vs 103.49 ± 17.9 , $p = 0.6$) senza raggiungere la significatività statistica. I livelli di GFR si sono mantenuti stabili durante i 6 mesi di trattamento. Non si sono osservate modifiche significative al profilo lipidico, né effetti avversi che hanno portato alla sospensione del farmaco.

Conclusioni I dati dalla real life confermano l'efficacia del trattamento con SGLT2-i nel conseguimento di un miglior controllo glicometabolico, associato ad una tendenza di riduzione dei valori di BMI, uno dei parametri cardine per il rischio CV. Tuttavia il periodo di osservazione è troppo breve per dare conclusioni definitive.

Tali evidenze supportano i risultati degli studi RCT e la sicurezza d'uso di queste molecole nella attività clinica.

Effetto immunomodulatorio dell'exenatide, agonista di GLP1-R, sulla sopravvivenza del trapianto di cuore e delle isole di Langerhans

S. Dellepiane¹, F. Folli², V. Usueli³, V. Fiorentino², S. Tezza^{1,3}, S. Uccella⁴, M. Ben Nasr¹, F. D'Addio³, A. Maestroni³, A. Secchi³, S. La Rosa⁴, P. Fiorina^{1,3}

¹ Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA. ² University of Texas, San Antonio, TX, USA. ³ Ospedale San Raffaele, Milano, Italy. ⁴ Università dell'Insubria, Varese, Italy. ⁴ Ospedale di Circolo, Varese, Italy.

Introduzione Dati recenti evidenziano come Exenatide (Exn) eserciti effetti immunomodulatori. È stata dimostrata un'aumentata presenza di cellule T all'interno del pancreas in animali trattati con Exn.

Scopo Lo studio si propone di chiarire il ruolo immunomodulante di Exn in modelli murini di trapianto cardiaco e d'isole pancreatiche.

Metodi L'espressione del recettore di Exn (GLP1R) nelle cellule immunitarie è stata testata in vitro ed ex vivo tramite fluorimetria, western blot e istochimica. In vitro sono stati eseguiti saggi di allo-immunità per valutare l'effetto immunologico di Exn. Infine modelli murini di trapianto sono stati utilizzati per valutare l'impatto di Exn sulla funzione e sopravvivenza del graft.

Risultati La presenza di GLP1-R e' stata dimostrata su macrofagi, cellule T (CD4⁺ e CD8⁺) e soprattutto cellule B (CD19⁺). Il dato è stato confermato con western blot e analisi istochimica, dimostrando una

intensa positività su tonsille e linfonodi; le cellule B del centro germinativo sono altamente positive per GLP1-R. In vitro, dopo stimolazione di cellule T murine con anti-CD3/CD28, e con Mixed Lymphocyte Reaction, Exn provoca un aumento della produzione di IFNg. L'antagonista di Exn (Exn-9-39) inibisce il rilascio di IFNg, e induce l'apoptosi delle cellule T. Sono stati quindi trapiantati cuore e isole prelevati da topi BALB/c in topi C57BL/6. Gli animali sono stati trattati con 0.2 o 2ug di Exn due volte die. Exn aumenta la sopravvivenza del cuore trapiantato da 7 a 11 giorni ($p = 0.0002$). La sopravvivenza del trapianto d'isole è risultata di XX±YY giorni nei topi non trattati, di XX±YY negli animali trattati con 2ug di Exn. Inoltre l'Exn ha mostrato un effetto sinergico se somministrato con la rapamicina (0.1ug/die) prolungando la sopravvivenza del trapianto di cuore e isole.

Conclusioni Exn agisce sulle cellule immunitarie e prolunga la sopravvivenza del trapianto di cuore e di isole dimostrando un effetto isole indipendente.

Efficacia e tollerabilità del dapagliflozin: valutazione di casistica

E. Duratorre¹, P. Marnini², G. Veronesi³

¹ ASST Sette Laghi, SC Medicina Interna, Ospedale di Luino (VA). ² Varese, Libero-professionista, Specialista in Endocrinologia. ³ Centro Ricerche EPIMED, Università dell'Insubria, Varese, Department of Clinical and Experimental Medicine.

Scopo del lavoro Valutare l'efficacia e tollerabilità del dapagliflozin in un gruppo di pazienti diabetici.

Materiali e metodi Abbiamo analizzato le cartelle cliniche di 30 pazienti in terapia con dapagliflozin 10 mg/die in monoterapia o in aggiunta a metformina con o senza insulina dal febbraio 2015 a luglio 2016.

L'età media (DS) dei soggetti era di 58.7 (9.6) anni, Min 48, Max 74 anni. L'analisi retrospettiva è stata fatta nel pieno rispetto della Privacy. Durante l'osservazione (in media 8 mesi), non è stata modificata la terapia diabetologica. Sono stati esclusi i valori del quadro lipidico dei pazienti che hanno modificato la terapia ipolipemizzante.

I dati sono stati elaborati statisticamente.

Parametri valutati Sesso, età, Emoglobina glicata, creatininemia, colesterolo Totale, Hdl, trigliceridi, Peso. Sono stati anche registrati gli eventi avversi: ipoglicemia, infezione genito-urinaria, altri eventi e drop-out.

In Tabella Risultati si rappresenta il cambiamento medio tra la visita 1 e la visita basale, con intervallo di confidenza al 95% ed il p-value per test ipotesi differenza = 0 (t-test per dati appaiati).

Tabella Risultati Variazione tra visita basale (Vo) e visita successiva (V1) nei principali parametri di indagine. Campione complessivo.

PARAMETRO	N	MEDIA VO	MEDIA V1	DAL BASALE	P-VALUE1
Peso (kg)	27	80,2	76,3	-3.9 (-5.1; -2.6)	<.0001
Emoglobina glicata (%)	28	9,8	8,8	-1.0 (-1.7; -0.2)	0,01
Creatinina (mg/dl)	23	0,9	1,3	0.3 (-0.5; 1.1)	0,4
Colesterolo Totale (mg/dl)	20	178,2	170,1	-8.1 (-19.2; 3.1)	0,1
Colesterolo HDL (mg/dl)	20	51,5	55,9	4.4 (0.5; 8.3)	0,03
Trigliceridi (mg/dl)	20	141,1	112,8	-28.3 (-70.8; 14.3)	0,2

Δ dal basale (ass): differenza media tra la visita successiva (V1) e la visita basale (Vo). Tra parentesi: Intervallo di confidenza al 95%

1: p-value t-test differenza dal basale diversa da zero.

N: Numero di soggetti con dato non missing

In grassetto: differenza dalla visita basale diversa da zero in maniera statisticamente significativa

Risultati Il cambiamento è risultato significativo per peso (diminuzione), emoglobina glicata (diminuzione) e colesterolo HDL (aumento). Non si è documentata differenza significativa tra i sessi.

Effetti avversi 1 caso di candidosi balano-prepuziale in soggetto maschile, 2 casi di Infezione alle vie urinarie in pazienti di sesso femminile (con successiva autonoma sospensione della terapia da parte di una paziente), 1 caso di lombalgia transitoria in paziente di sesso maschile. Nessun caso di ipoglicemia.

In un'altra paziente la terapia è stata sospesa dopo 10 mesi per peggioramento della funzione renale con VFG MDRD al di sotto di 60 ml/min/1,73 mq.

Conclusioni i dati sono in linea con quanto descritto in letteratura, confermando l'efficacia e la buona tollerabilità del dapagliflozin nella cura del diabete.

Effetti metabolici di dulaglutide dopo i primi 6 mesi di terapia in pazienti con diabete di tipo 2 di lunga durata

E. Zarra¹, B. Agosti¹, S. Bonfadini¹, L. Rocca¹, A. Cimino¹, U. Valentini¹

¹ UO Diabetologia, ASST Spedali Civili di Brescia.

Introduzione Gli agonisti recettoriali del GLP-1 rappresentano una delle più innovative classi di farmaci da impiegare nella cura del diabete tipo 2. Questi farmaci mimano l'azione degli ormoni incretinici endogeni, sia stimolando la secrezione insulinica con una risposta glucosio-dipendente, sia inibendo il rilascio di glucagone. Ciò determina un miglioramento del controllo metabolico, una riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale, dell'emoglobina glicata e del peso corporeo.

Scopo Studio osservazionale, retrospettivo per valutare la tollerabilità della dulaglutide e la sua efficacia sulla riduzione della glicata, del peso corporeo e della glicemia a digiuno dopo i primi 6 mesi di terapia.

Materiali e metodi 14 pazienti (10/4 M/F) con diabete di tipo 2, età media di 58,7 ± 7,6 anni, durata media di malattia di 11,7 ± 6,9 anni. Dei 14 pazienti 1 era in terapia con la sola metformina, 7 in duplice terapia, 4 in triplice e 2 in terapia insulinica. Il peso medio iniziale era di 106,4 kg ± 27,8, il BMI m²/kg di 37,2 ± 10,1, la glicata iniziale di 8,4 % (68,3 mmol/mol) ± 0,4, la glicemia a digiuno di 202,5 mg/dl ± 44.

Risultati Dopo i primi 6 mesi di terapia si è avuta una significativa riduzione della glicata (7,9% - 62,8 mmol/mol - ± 0,7 p < 0,05) e della glicemia a digiuno (156,8 mg/dl ± 32,4 p < 0,05). Per quanto riguarda il peso e il BMI m²/kg abbiamo osservato una iniziale riduzione, rispettivamente 103,3 kg ± 27,7 e 36 ± 28,2, anche se non significativa. In accordo con i dati della letteratura la dulaglutide ha avuto un profilo di tollerabilità migliore rispetto a GLP1-RA a somministrazione giornaliera (2pz); inoltre in 2 pazienti, ai quali è stata sospesa la terapia insulinica (1 era in terapia basal/bolus e 1 solo con la basale), la dulaglutide, in triplice terapia, si è dimostrata ugualmente efficace e sembrerebbe, ad una prima osservazione, ridurre gli episodi ipoglicemici.

Conclusioni I nostri dati dimostrano che la dulaglutide ha determinato una riduzione significativa della glicata e della glicemia a digiuno ed una tendenza positiva alla perdita del peso/riduzione BMI; inoltre ha dimostrato un migliore profilo di tollerabilità simile o forse migliore rispetto alle altre molecole della classe. È necessario ampliare il campione e la durata di osservazione per la conferma di questi risultati preliminari.

Modifica dei parametri di variabilità e di controllo della glicemia mediante monitoraggio glicemico in continuo in pazienti con diabete tipo 1 in terapia con insulina basale degludec

S. Bonfadini¹, E. Zarra¹, B. Agosti¹, A. Girelli¹, S. Vacchi¹, U. Valentini¹

¹ UO Diabetologia, ASST Spedali Civili di Brescia.

Introduzione L'insulina basale degludec, grazie alla sua peculiare cinetica, potrebbe essere in grado di garantire una minor variabilità

e un miglior controllo glicemico rispetto alle altre insulina basali long acting.

Scopo dello studio Studio osservazionale retrospettivo per la valutazione dei principali parametri di variabilità e di controllo della glicemia analizzati mediante monitoraggio in continuo delle glicemie a un anno di terapia con insulina degludec.

Materiali e metodi Sono stati selezionati 15 pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva seguiti regolarmente presso il nostro centro (media età 41 aa, BMI 25,9 kg/m², HbA1c 61 mmol/mol). Tutti i pazienti hanno eseguito holter glicemico retrospettivo di 7 giorni (Ipro2 Medtronic) al tempo 0 e a 12 mesi dall'avvio di terapia con degludec. Lo switch dalla terapia insulinica basale in corso (glargine o detemir) a degludec è stato effettuato per instabilità glicemica, mancata copertura basale nelle 24 ore e/o ipoglicemie notturne. Al basale e a 12 mesi sono stati valutati esami ematochimici (glicemia basale, HbA1c), parametri antropometrici/clinici (peso, BMI, terapia insulinica in corso) ed indici di variabilità e di controllo della glicemia all'holter (media al risveglio e prima di cena, DS, Jindex, LI, CONGA, ADDR LBGI, HBGI, AUC per iper/normo/ipoglicemia). Gli indici di variabilità glicemica e di controllo sono stati ricavati con specifico software EasyGV.

Risultati Dopo 12 mesi dallo switch alla terapia insulinica degludec non si è osservata una variazione significativa dell'indice di massa corporea, della glicata e della posologia insulinica sia basale che totale. All'holter glicemico abbiamo registrato una riduzione dei valori glicemici medi e dei principali parametri di variabilità e controllo glicemici con raggiungimento della significatività statistica per indice CONGA, Jindex, HBGI, ADDR, glicemia media totale e basale nei 7 giorni, tempo trascorso in euglicemia (AUC 70-140%).

Conclusioni Nel nostro studio insulina degludec, pur in una casistica ristretta, ha determinato un miglioramento significativo dei principali indici di variabilità e di controllo della glicemia.

TESI

Cellule staminali umane pluripotenti indotte (hiPSC) come fonte di cellule che producono insulina per la terapia cellulare del diabete

S. Pellegrini¹

¹ Università degli Studi dell'Insubria.

Introduzione Nuove fonti di cellule che secernono insulina sono necessarie per la cura del diabete. I recenti successi ottenuti nel differenziamento delle cellule staminali embrionali, in combinazione con la scoperta che è possibile derivare cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) umane dalle cellule somatiche, hanno suggerito la possibilità che le cellule paziente-specifiche possano essere ottenute attraverso la riprogrammazione e la successiva differenziazione.

Scopo L'obiettivo di questo studio è ottenere cellule produttrici di insulina a partire da iPSC umane e verificare la loro capacità di secernere insulina *in vivo*.

Materiali e metodi Cellule iPSC derivate sia da fibroblasti fetali che adulti sono state differenziate seguendo un protocollo che riproduce le fasi di sviluppo del pancreas; alla fine del differenziamento è stata misurata la loro capacità di produrre insulina. Le cellule pancreatiche ottenute dalle cellule iPSC sono state trapiantate in topi immunodeficienti per valutare la loro capacità di attecchire, differenziare e secernere insulina *in vivo*.

Risultati Le cellule iPSC sono differenziate in cellule produttrici di insulina *in vitro* seguendo le fasi dell'organogenesi pancreatica. Alla fine della differenziazione il 20% della popolazione cellulare esprime insulina e secerne c-peptide, e il 35% e 90% delle cellule è rispettivamente Nkx6.1 e Pdx1 positiva. *In vivo*, topi trapiantati con cellule pancreatiche

derivate da iPSC secernono C-peptide umano in risposta al glucosio, anche se la capacità di secernere insulina viene persa nel tempo. All'analisi istologica, il sito di trapianto risulta composto da una popolazione cellulare mista contenente cellule pancreatiche mature, ma anche cellule pluripotenti e rare cellule neuronali.

Conclusioni Questi dati suggeriscono che le cellule iPSC hanno il potenziale per generare cellule che producono insulina e che queste cellule differenziate possono attecchire e secernere insulina *in vivo*.

Transplant site influences the immune response after islet transplantation: bone marrow vs liver

E. Cantarelli¹

¹ Diabetes Research Institute, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano.

Introduzione - Il fegato è il sito comunemente utilizzato per il trapianto (Tx) di isole in pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) nonostante non rappresenti il sito ottimale. Abbiamo recentemente dimostrato nel modello murino (Cantarelli E, *Blood* 2009) e nell'uomo (Maffi P, *Diabetes* 2013) che isole autologhe sono in grado di attecchire efficacemente nel midollo osseo (MO).

Scopo Il Tx di isole in pazienti con T1D induce l'attivazione della risposta alloimmune e la ri-attivazione della risposta autoimmune pre-esistente che influenzano sopravvivenza e funzione delle isole trapiantate. Scopo dello studio è stato valutare se il sito di Tx (MO vs Fegato) influenza la risposta immunitaria diretta verso le isole infuse.

Materiali e metodi Due modelli murini MHC *full-mismatched* di Tx di isole (C57BL/6 in Balb/c e Balb/c in C57BL/6) sono stati utilizzati per valutare la risposta alloimmune. Un modello murino *single antigen-mismatched* di Tx di isole (C57BL/6 RIP-GP in C57BL/6 RIP-GP) è stato utilizzato per valutare la risposta immune memoria antigene-specifica.

Risultati Il sito di Tx non influenza tempistiche e cinetica della risposta alloimmune e T memoria antigene-specifica in assenza di immunosoppressione e in presenza di MMF/FK-506. Al contrario, in presenza di una terapia immunosoppressiva di induzione con depletante delle cellule T come anti-CD3, isole infuse nel MO sono meno protette dalla risposta alloimmune. Tale differenza correla con la capacità di anti-CD3 di indurre la deplezione di cellule T al sito di Tx: anti-CD3 è più efficace nell'inibizione del reclutamento di cellule T CD4⁺ e CD8⁺ richiamate nel fegato rispetto al MO.

Conclusioni Questo studio caratterizza per la prima volta la risposta immune adattativa diretta verso isole infuse in un sito alternativo rispetto al fegato. Nuove strategie per modulare localmente e selettivamente il microambiente del MO sono necessarie e fattibili per migliorare l'attecchimento e la sopravvivenza delle isole trapiantate.

Microbiota intestinale, luminale e mucosale, in soggetti obesi e normopeso

S.G. Garbossa¹

¹ Ostetricia e Ginecologia, ASTT Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

Introduzione L'obesità è stata associata ad una disbiosi intestinale con alterata permeabilità intestinale, responsabile di uno stato infiammatorio cronico. La maggior parte degli studi hanno indagato la composizione del microbiota luminale ma verosimilmente è la componente mucosale quella che maggiormente influenza il metabolismo dell'ospite grazie ad un contatto diretto con la barriera gastro-intestinale.

Scopo Indagare la composizione microbica luminale e mucosale in soggetti obesi e normopeso; ricercare correlazioni tra composizione microbica e dati antropometrici, ematochimici e nutrizionali.

Materiali e metodi abbiamo raccolto dati antropometrici, ematochimici, nutrizionali e campioni di feci e brush intestinale da 20 obesi e 20 normopeso. Abbiamo estratto il DNA batterico da tutti i campioni, eseguito un'amplificazione mediante real time PCR, un'analisi mediante DGGE e successivamente mediante NGS.

Risultati Abbiamo osservato una clusterizzazione in tre gruppi: il primo contenente i campioni fecali degli obesi, il secondo i fecali dei normopeso ed il terzo i brush di entrambi i gruppi. Nei campioni fecali si è osservato un elevato rapporto Firmicutes/Bacteroidetes negli obesi e un ridotto rapporto Firmicutes /Bacteroidetes nei normopeso; nei campioni mucosali un incremento relativo di Proteobacteria negli obesi e Firmicutes nei normopeso. Da segnalare nei campioni mucosali dei normopeso un incremento significativo di Akkermansia muciniphila. Il core mucosale è risultato più conservato e contenente una maggiore quantità di specie microbiche rispetto al luminale.

Conclusioni Il microbiota mucosale è risultato più conservato e con una composizione microbica differente rispetto al luminale, più coerente con le ipotesi patogenetiche e i dati clinici: nei campioni mucosali degli obesi si è osservato un incremento dei Proteobacteria, associati in letteratura ad effetti proinfiammatori, mentre nei normopeso di Akkermansia muciniphila, associata al contrario ad effetti antiinfiammatori. Una migliore conoscenza delle caratteristiche della componente mucosale potrebbe consentirci di sviluppare trattamenti che, attraverso la sua modulazione, potrebbero determinare benefici metabolici nell'ospite.

Diabete tipo 1 e gravidanza: esiti materno-fetali in dieci anni di esperienza all'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo

G. Cavalli¹

¹ Ostetricia e Ginecologia, ASTT Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

Introduzione Nonostante i continui progressi terapeutici e tecnologici, il Diabete tipo 1 (DmT1) in gravidanza rimane una condizione ad alto rischio per complicanze materne, fetali e neonatali.

Scopo Analizzare gli esiti materni, fetali e neonatali in un'ampia popolazione di pazienti affette da DmT1 che hanno partorito presso un Ospedale con gestione diabete-ostetrica congiunta di alta specializzazione.

Materiali e metodi Sono stati rivalutati (studio osservazionale retrospettivo) i dati metabolici e ostetrici con relativi esiti materni e fetali a breve termine di 90 pazienti con DmT1 (età media 31 ± 5 anni; durata DmT1 13 ± 8 anni; 68% senza complicanze del DmT1, 59% in terapia CSII) che hanno partorito a Bergamo nel periodo 2006-2015. Le analisi sono state eseguite mediante Fisher test e T di Student. P < 0.05 è stato considerato significativo.

Risultati Nel periodo di studio sono state seguite 124 gravidanze. Le principali complicanze ostetriche sono state: peso fetale ≥ 90° (LGA) (39%), parto prematuro (13%), preeclampsia (8%) e MEF (un caso). In gravidanza tutte le pazienti hanno ottenuto un buon compenso glicemico (HbA1c media inizio gravidanza 54 ± 13 - fine gravidanza 43 ± 7 mMol/Mol, P < 0.0001) anche se i LGA hanno presentato valori significativamente superiori di HbA1c dal 2° trimestre (Cfr. Tabella 1 alla pagina successiva). L'epoca media al parto è stata 37,4 settimane e il 54% delle pazienti ha partorito per via vaginale. Fra le complicanze neonatali sono risultate presenti iperbilirubinemia (35%), ipoglicemia (30%) e policitemia (2%). Sono stati ricoverati in TIN 14 (11,6%) neonati, prevalentemente per complicanze respiratorie. Gli esiti ostetrici e neonatali sono risultati sovrapponibili tra pazienti in terapia MDI o CSII sebbene il gruppo in CSII presentasse maggior durata di malattia e prevalenza di complicanze microangiopatiche e HbA1c più alta dal secondo trimestre. L'incidenza generale di malformazioni (tutte minori) è stata del 7,4%.

Conclusioni Lo studio ha confermato che in gravidanza le donne con DmT1, anche se seguite in modo assiduo, intensivo e congiunto dai vari specialisti coinvolti, rimangono una popolazione ad alto rischio ostetrico e hanno una maggiore incidenza di esiti neonatali avversi.

Tabella 1

	AGA N° 78	%	LGA N° 44	%	P VALUE
Pazienti primigravide	39	50	17	38,6	0.26
Età media (anni)	31,8 ± 5		30,4 ± 4,1		0.13
BMI pregestazionale (Kg/m ²)	23,1 ± 4,2		23,3 ± 3,2		0,74
Ipotiroidismo autoimmune pregestazionale	15	19,2	17	38,6	0.03
Celiachia	6	7,7	3	6,8	1
Fumo	3	3,8	4	9,1	0.25
Durata diabete (anni)	12,7 ± 8,6		13,5 ± 7,3		0.57
Complicanze diabete	24	30,8	15	34	0.84
CSII	30	38,5	21	47,7	0.34
CSII durante la gravidanza	14	17,9	7	15,9	1
MDI	34	43,6	16	36,4	0.45
Insulin/BW 1° trimestre (media) U/kg	0,46 ± 0,23		0,52 ± 0,2		0.29
Insulin/BW 3° trimestre (media) U/kg	1,4 ± 2,5		1,5 ± 1,7		0.73
HbA1c 1° trimestre (media) mMol/Mol	51,4 ± 13,5		54,6 ± 8,6		0.18
HbA1c 2° trimestre (media) mMol/Mol	42,1 ± 9,1		47,3 ± 6,3		0.001
HbA1c 3° trimestre (media) mMol/Mol	42,5 ± 7,7		47,7 ± 6,5		<0.001
Colesterolo 1° trimestre (media) mg/dl	176,4 ± 31,4		164,7 ± 19		0.05
Colesterolo 2° trimestre (media) mg/dl	236,9 ± 43		231,1 ± 34,1		0.46
Colesterolo 3° trimestre (media) mg/dl	284,4 ± 60		270,3 ± 38		0.23
Trigliceridi 1° trimestre (media) mg/dl	66,9 ± 21,5		62,1 ± 27		0.33
Trigliceridi 2° trimestre (media) mg/dl	128,6 ± 39,3		132,2 ± 41,1		0.65
Trigliceridi 3° trimestre (media) mg/dl	209,1 ± 72,7		244,9 ± 120		0.07
TSH 1° trimestre (media) mcU/ml	2,3 ± 2,3		2,2 ± 1,5		0.8
TSH 2° trimestre (media) mcU/ml	2,2 ± 0,96		2,1 ± 0,9		0.5
TSH 3° trimestre (media) mcU/ml	2,2 ± 1		1,7 ± 0,7		0.01
Incremento ponderale (Kg)	12,1 ± 3,8		14,2 ± 3,2		0.003
CA fetale media US (35 – 38 wks)	335,8 ± 15		358,4 ± 18		<0.001
EFW medio gr. (35 – 38 wks)	3106 ± 318		3558 ± 433		<0.001
Polidramnios al 3° trimestre	4/7	5,12	5/4	11,4	0.28
Preeclampsia	4	5,12	6	13,6	0.16
MEF	0	0	1	2,3	0.36
Ricovero per scompenso	8	10,2	7	15,9	0.39
Profilassi RDS	3	3,8	4	9,1	0.25
Parto < 37° wks	9	11,5	7	15,9	0.57
Epoca gestazionale media al parto (wks)	37,6 ± 1,3		37,1 ± 1,7		0.05
Induzione	49/62		16/22		0.45
Parto eutocico	41/62		14/22		1.00
Parto operativo con ventosa	10/62		1/22		0.27
TCT	11/62		7/22		0.22
TCE	16	20,5	22/224	50	0.001
Peso placenta media (gr)	558,6 ± 132		737 ± 169		<0.001

Impatto sull'assetto glicometabolico di due differenti approcci nutrizionali in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) sovrappeso o obesi

A. Gaglio¹, V. Grancini¹, M.E. Lunati¹, V. Resi¹, E. Palmieri¹, E. Orsi¹

¹ UO Endocrinologia e Malattie metaboliche, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Introduzione La Dieta Mediterranea rappresenta ad oggi l'approccio nutrizionale più efficace nella gestione del DMT2. Essa prevede il consumo quotidiano di alimenti ricchi di fibra come verdure, cereali, legumi, frutta, ma anche di acidi grassi insaturi quali il pesce, fonte anche di vitamina D, e l'olio d'oliva.

Scopo L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del counseling nutrizionale o di un intervento strutturato con l'utilizzo di piani alimentari personalizzati, entrambi basati sulle linee guida della Dieta Mediterranea, sull'andamento dei parametri antropometrici e glicometabolici, in soggetti sovrappeso o obesi affetti da DMT2.

Materiali e metodi Sono stati reclutati 43 soggetti (19/24 F/M), età media 63±8.95 aa, randomizzati in 3 gruppi: A) "counseling alimentare", che ha come scopo educare e motivare i soggetti ad un corretto stile alimentare, B) "schema alimentare", che prevede una ripartizione tra i macronutrienti, con relative grammature per ogni alimento, C) gruppo di controllo, che seguiva lo standard care ambulatoriale. Al basale e dopo 3 mesi sono stati raccolti i parametri antropometrici (BMI, CV, CF, Bioimpedenziometria), è stata valutata l'aderenza alle indicazioni nutrizionali attraverso l'analisi dei diari alimentari e questionari e sono stati analizzati il profilo glicometabolico e lipidico dei soggetti in studio.

Risultati Il follow-up a 3 mesi ha evidenziato una maggior aderenza alla Dieta Mediterranea nei 3 gruppi, ma solo il gruppo A ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo del compenso glicemico (HbA1c 7.72±0.51 vs 7.16±0.65, p*=0.01).

Conclusioni Nel DMT2, l'aderenza alla terapia nutrizionale prescritta mediante schema alimentare si mostra di scarsa applicazione ed efficacia nel tempo. Il counseling, gestito da un nutrizionista dedicato, permette di modificare a piccoli passi, ma in modo permanente, le abitudini alimentari scorrette, favorendo il raggiungimento di un miglior controllo glicometabolico.

Il management del diabete gestazionale e del diabete in gravidanza

E. Gozzini¹

¹ Università degli Studi, Pavia.

Abstract Il Diabete Gestazionale viene diagnosticato tramite OGTT test tra la 16-18 o 24-28esima w, per gestanti con classi di rischio note; per le pazienti con DM1 e 2 si parla di Diabete Pregavidico. In Italia colpiscono il 7% delle gravidanze, anche alcune etnie residenti sono a elevato rischio: Asia Mediorientale, Medio Oriente, Africa Centro-Settentrionale, e per queste si impostano schemi educativi specifici.

Scopo del lavoro è valutare l'impatto della terapia nutrizionale in pazienti assistite con terapia dietetica o dietetico-insulinica. Andranno tenuti sotto controllo:

- Gli obiettivi glicemici (95 mg/dl a digiuno e tra 100-140 mg/dl un'ora dopo i pasti).
- La crescita fetale.
- L'aumento ponderale della madre.

In prima visita vengono rilevati i parametri corporei, impostate le prove glicemiche domiciliari e somministrata la dieta. Per tutte le pazienti con DM1 e 2, e quelle con GDM scompensato si inizia terapia insulinica.

Vengono valutati gli obiettivi glicemici dopo trattamento dietetico di una paziente Ghanese, primipara di 28 anni alla 26esima w affetta da GDM (Tabella 1), e di una Paziente Italiana insulinico-trattata affetta da DM2 alla 13esima w (Tabella 2).

Le glicemie sono state uniformate e riportate a livelli standard in entrambi i casi.

Rispettivamente al momento dei parti le HbA1c sono 5,4% e 6,1% e i neonati pesano 3,21 Kg e 3,34 Kg.

Attualmente l'educazione alimentare e la terapia insulinica appaiono essere gli unici due trattamenti per contenere i possibili danni causati da scompensi glicemici nel GDM e nel DM1 e 2.

Studi futuri dovranno valutare se tra le quattro macroaree geografiche identificate nel nostro ambulatorio, a parità di trattamento ci possano essere differenze nel peso e vitalità dei nascituri.

Tabella 1

GIORNI	COLAZIONE	1H DOPO	PRANZO	1H DOPO	CENA	1H DOPO
Glicemie prima dell'inizio della terapia dietetica						
1	78	160				
2	83			173		
3	81					99
Glicemie dopo l'inizio della terapia dietetica						
8	81			139		
9	80					126
10	90	134				

Tabella 2

GIORNI	COLAZIONE	1H DOPO	PRANZO	1H DOPO	CENA	1H DOPO
Glicemie prima dell'inizio della terapia dietetica						
1	99	163	110	150	106	174
2	101	161	101	172	98	168
3	87	150	104	172	103	153
Glicemie dopo l'inizio della terapia dietetica						
8	92	129	101	138	97	112
9	90	139	98	145	96	124
10	94	133	98	132	101	138

NEWSLETTER

N. 17

Newsletter ANNALI AMD

ANNALI AMD**Direttore**

Paolo Di Bartolo

ComponentiGiuseppe Armentano
Rocco Bulzomi
Katherine Esposito
Edoardo Mannucci
Andrea Nogara**Consulenti esterni**Antimo Aiello
Riccardo Candido
Antonino Cimino
Marina Maggini
Illiario 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

L'VIII Convegno Nazionale della Fondazione AMD svoltosi a Palermo tra il 17-19 Novembre 2016 ha rappresentato l'occasione per fare il punto sugli Annali AMD. I dottori Paolo Di Bartolo, coordinatore del progetto, e Antonio Nicolucci, direttore di CORESEARCH, hanno illustrato tutte le attività in corso.

1) Analisi, monografie, pubblicazioni scientifiche

In primis, i relatori hanno mostrato come si continui a fare tanto per mantenere alto il livello di validità scientifica del progetto grazie a numerose nuove pubblicazioni su riviste internazionali (Tabella 1) e grazie ad una nuova importantissima monografia sull'autocontrollo e la fenotipizzazione nel diabete di tipo 2 in fase di pubblicazione (Figura 1).

Attualmente, inoltre, è in fase di preparazione il nuovo volume degli Annali che conterrà i dati del Full Data Circle che, ricordiamo, include i centri che hanno superato dei criteri di qualità e completezza dei dati sul monitoraggio della retinopatia e della microalbuminuria e sulla diagnosi di infarto e ictus. L'obiettivo dell'analisi sarà quello di valutare per la prima volta i nuovi indicatori, compresi gli indicatori di esito finale, e monitorare l'utilizzo dei nuovi farmaci nel diabete di tipo 2. Il report sarà presentato a Maggio 2017, nel corso del congresso AMD di Napoli.

Tabella 1 Pubblicazioni anno 2016 (ordine cronologico).

- Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Ceriello A, Genovese S, Guida P, Giorda C, Cucinotta D, Pontremoli R, Fioretto P; AMD-Annals Study Group. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* 2016 [Epub ahead of print].
- Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E, Li Volsi P, Giorda CB, Musacchio N, Nicolucci A, Suraci C, Lucisano G, Rossi MC; AMD Annals Study Group. Gender-Disparities in Adults with Type 1 Diabetes: More Than a Quality of Care Issue. A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *PLoS One*. 2016 Oct 3;11(10):e0162960.
- De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C, Ceriello A, Genovese S, Russo G, Guida P, Fioretto P, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2016;34:2090-8.
- De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4007.
- Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P; AMD-Annals Study Group. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:2931985.

MATERIALE E METODI

- Identificazione di nuovi **INDICATORI AMD DI CONTROLLO GLICEMICO** (non solo HbA1c, ma anche FBG, PPG, ipo- e iperglicemie)
- Estrazione del File Dati AMD
- **Linkage** con i dati dei glucometri scaricati sulla cartella clinica informatizzata MyStarConnect®
- Creazione del report

I NUMERI

N Centers	21
N Subjects	13,331
N HbA1c tests	35,657
N SMBG values	1,711,889

IMPLICAZIONI

Base per attività di benchmarking su:

- Miglioramento degli schemi prescritti di SMBG
- Maggiore adesione del paziente all'SMBG
- Utilizzo più sistematico dei dati dell'SMBG per fenotipizzare il paziente e scegliere la terapia

Figura 1 Monografia su autocontrollo e fenotipizzazione nel diabete di tipo 2 (realizzata con il contributo non condizionante di Sanofi).

2) Revisione degli strumenti alla base del progetto Annali AMD

Il Full Data Circle valuterà appunto i nuovi indicatori AMD. La lista degli indicatori è stata infatti recentemente revisionata per essere allineata il più possibile alle nuove linee guida e per tenere conto dell'introduzione dei nuovi farmaci e delle nuove evidenze scientifiche. Oggi la lista degli indicatori AMD contiene 69 indicatori, di cui 15 condivisi con l'International Diabetes Federation. Di conseguenza è stato modificato anche il File Dati AMD, in modo da poter estrarre il minimum data set necessario per il calcolo degli indicatori.

3) Attivazione dei comitati etici: a che punto siamo?

È stato poi illustrato l'enorme lavoro di preparazione per la nuova Campagna Annali, grazie al quale, ad oggi abbiamo ben 148 centri di diabetologia con approvazione del comitato etico e altri 64 in fase di attivazione.

Se l'obiettivo è quello di replicare i numeri dell'edizione del 2012, diventa fondamentale il ruolo dei Tutor, con i quali è stata fatta una riunione ad hoc per discutere delle diverse situazioni regionali. L'o-

biiettivo affidato ai Tutor è quello, ancora una volta, di raggiungere tutti i centri della propria regione con l'invito a partecipare alla nuova edizione degli Annali e/o a collaborare al massimo con CORESEARCH con le procedure di attivazione dei comitati etici.

4) Lancio della nuova campagna Annali

In occasione del convegno è stato dato il lancio ufficiale alla nuova campagna Annali.

Un centro può partire con l'estrazione ed invio dei dati se rispetta tutti i seguenti requisiti:

1. Ha ricevuto approvazione del comitato etico e, se prevista, delibera;
2. Ha ricevuto da Coresearch l'Investigator's Study File (ISF) con la documentazione essenziale dello studio (da conservare in ambulatorio per 7 anni dopo la conclusione dello studio, ovvero fino al 2033!);
3. Ha un Codice Centro, verificato da AMD (Elisa Nada), alla base dell'anonimato dei dati ed è stato registrato sul Portale Annali come centro partecipante;
4. Ha l'ultima versione del software di invio dei dati (versione 10.1.53).

LA RETE DI RICERCA



Newsletter n. 33 novembre 2016

Carissimi,
come prassi consolidata, vi proponiamo di seguito un aggiornamento sugli studi AMD in corso e sui progetti futuri.

Progetti in corso

Studio DYDA 2 trial

Vi riportiamo di seguito la situazione aggiornata al 09/11/2016. Il numero di soggetti reclutati è 119, cifra che rappresenta il 64% dei 186 soggetti che devono comporre la popolazione partecipante al trial. Il dato, anche se non ancora perfettamente allineato con le previsioni iniziali dello studio, può essere però interpretato positivamente se si considera che è espres-

sione di un costante incremento delle randomizzazioni di nuovi pazienti nel tempo, anche se effettuate con frequenza inferiore rispetto alle attese.

Per cercare di incentivare lo screening e la ricerca dei pazienti nei servizi che avevano maggiori difficoltà, soprattutto in termini di “rapporto” tra diabetologia e cardiologia, lo Steering Committee ha deciso di introdurre la figura di una sonographer libero professionista che, adeguatamente formata e munita di ecografo portatile, si reca nei servizi in difficoltà effettuando le misurazioni dei parametri ecocardiografici ai soggetti diabetici con le caratteristiche per l’inclusione nello studio. Grazie alla sua presenza si è visto un incremento dei soggetti arruolati. Il suo intervento al momento è stato portato avanti in due servizi con successo e a breve verrà inviata in altri centri.

PRINCIPAL INVESTIGATOR	AZIENDA OSPEDALIERA	PAZIENTI ARRUOLATI
DOTT. GIAMPAOLO MAGRO	Az. Osp. Santa Croce e Carle	9
DOTT. ROBERTO TREVISAN	Ospedale Papa Giovanni XXIII	0
DOTT. PIERMARCO PIATTI	Ospedale San Raffaele	0
DOTT. STEFANO GENOVESE	Irccs Policlinico Multimedica	2
DOTT. ALBERTO AGLIALORO	Ospedale Villa Scassi	6
DOTT. GIUSEPPE FATATI	Azienda Ospedaliera Santa Maria	4
PROF. SANDRO GENTILE	Seconda Università Di Napoli	14
PROF. SALVATORE DE COSMO	Osp. Casa Sollievo Della Sofferenza	12
PROF. DOMENICO CUCINOTTA	Policlinico G. Martino	3
DOTT. CARLO BRUNO GIORDA	Ospedale Maggiore	17
PROF. PAOLO LIMONE	Ospedale Mauriziano	3
DOTT. GIOVANNI CIOFFI	Casa Di Cura Villa Bianca	27
DOTT. RICCARDO CANDIDO	Asui Trieste	14
PROF. MARCO COMASCHI	ICLAS - Istituto Clinico Ligure Alta Spec.	2
PROF. SEBASTIANO SQUATRITO	P.o. Garibaldi-Nesima	5
DOTT. PAOLO CALABRÒ	Aorn Osp. dei Colli- Po Vincenzo Monaldi	0
DOTT. EUPREMIO LUIGI GRECO	Ospedale San Giuseppe Da Copertino	1
TOTALE PAZIENTI ARRUOLATI		110

Studio GENIR

Ad oggi sono stati coinvolti 13 centri, ma solo 7 sono attivi e di questi 5 stanno arruolando. I problemi maggiori sono stati riscontrati nelle fasi di sottomissione ai Comitati Etici e con buona volontà e molta tenacia stiamo cercando di risolverli. Lo scorso 4 ottobre si è tenuta un'audio conferenza dello Steering Committee dello studio con i centri coinvolti per individuare le ragioni delle difficoltà nell'arruolamento e le strategie migliori per superarle.

Le decisioni prese sono di seguito riassunte:

- Necessità di modificare i criteri di inclusione dello studio, ampliandoli ad altre terapie in corso oltre la metformina, purché tali terapie siano stabili da almeno 3 mesi e il GLP-1RA sia somministrato in *add-on* (senza sostituzione di farmaco). Sembra opportuno includere anche la terapia con insulina basale, purché la sua variazione nel tempo non superi il 10%, mentre si esclude tra i possibili farmaci l'insulina prandiale, per la difficoltà di "standardizzare" le dosi. Si propone inoltre l'insulina basale con queste limitazioni anche come eventuale terapia di "rescue" durante il follow-up.
- Si propone di attuare le modifiche attraverso un emendamento sostanziale del protocollo da far approvare dal CE del centro coordinatore ed a seguire dagli altri. Si fa presente che in tale occasione verrà aggiunta dulaglutide, tra i possibili GLP-1RA da inserire nello studio.
- Completa disponibilità telefonica della dott.ssa Russo e del suo staff, anche via WhatsApp, ad interagire in tempo reale per qualsiasi dubbio o necessità emergano durante l'attività di screening o la prima visita. Si è creato a questo proposito un gruppo whats app chiamato "STUDIO GENIR".

Di seguito riportiamo la situazione dell'arruolamento al 21/11/2016.

CENTRO	PRINCIPALI INVESTIGATOR	PAZIENTI ARRUOLATI
01	Cucinotta	16
02	Giorda	10
03	De Cosmo	9
04	Aiello	1
05	Sesti	2
06	Antenucci	0
07	Mannino	0
TOTALE		38

Si rammenta inoltre che la Rete è a disposizione per supportare i servizi che incontrino difficoltà nella fase di arruolamento, 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.

Progetti futuri

Progetto follow up studio Subito-DE

Si sono tenute due audio conferenze dello Steering Committee atte a valutare l'interesse dei servizi un tempo coinvolti alla prosecuzione dello stesso. Dei 27 centri coinvolti, quasi la totalità si è dichiarata disponibile. Si è deciso di mantenere lo studio con le caratteristiche della fase iniziale rinunciando alla possibilità di utilizzo di un laboratorio centralizzato (costi elevati e nuova sottomissione ai Comitati Etici). Il dott. Corona ha definito un breve rationale del proseguimento che andrà trasmesso ai centri e di conseguenza al Comitato Etici. Si procederà non appena si troveranno i finanziamenti necessari e chi coinvolto verrà adeguatamente informato.

Progetto di Studio Gruppo Donna

In seno al gruppo donna e con CORESEARCH è nata l'idea di studiare la correlazione tra stile di vita, aderenza al trattamento e qualità di vita con gli indicatori di outcome intermedio degli Annali AMD in circa 2000 donne con diabete di tipo 1 e di tipo 2 seguite dai nostri servizi di diabetologia. Questa idea è frutto dell'analisi di genere degli Annali AMD che hanno documentato come le donne con DM2 abbiano una maggiore difficoltà nel raggiungere livelli adeguati di HbA1c ed LDL-colesterolo, nonostante una stima della qualità di cura paragonabile agli uomini con diabete. Le donne con diabete potrebbero quindi avere fattori genetici o fattori legati all'aderenza, allo stile di vita, psicologici etc. responsabili del mancato raggiungimento dei target. Mentre da un lato, in questo caso, il background genetico è difficilmente valutabile, dall'altro, invece, esistono numerosi test validati che possono indagare gli altri aspetti relativi alla possibilità e capacità di gestione del diabete nelle donne che ne sono affette. Il progetto è stato valutato positivamente dal CDA e sottomesso per richiesta di finanziamento.

Adesioni alla rete di ricerca

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

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

RicordandoVi che restiamo a completa disposizione alla mail della Rete di Ricerca, cogliamo l'occasione

per augurarVi buon lavoro!

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

GRUPPO MEDICINA DI GENERE

Differenze di genere nel Diabete Mellito tipo 2 in Italia



a cura di E. Cimino

Recentemente i dati estratti dagli annali AMD e pubblicati dal Gruppo Donna, sono stati utilizzati per una Review sulle differenze di genere nel diabete tipo 2, pubblicata sulla rivista *The Italian Journal of Gender-Specific Medicine*⁽¹⁾. La Review, a cura di Valeria Manicardi et al., analizza le differenze nella qualità della cura in Italia ed in particolare, le differenze nel raggiungimento dei target terapeutici per i fattori di rischio cardiovascolare e le terapie farmacologiche⁽¹⁾. Infatti, la forte associazione tra diabete mellito tipo 2 e rischio cardiovascolare è nota⁽²⁻³⁾, ma numerosi studi hanno evidenziato come questa sia particolarmente evidente nelle donne. Queste, infatti, sembrano perdere il loro vantaggio nel rischio cardiovascolare già prima della menopausa diventando maggiormente esposte a questo tipo di patologie in tutte le età.

Sono stati quindi valutati attraverso gli annali AMD 415,294 pazienti provenienti da 236 differenti centri diabetologici. Di questi 188,125 (45.3%) erano donne, mentre i restanti erano uomini. Le pazienti erano più anziane (30.5% aveva età maggiore di 75 anni, rispetto al 20.8% degli uomini), con una storia di malattia più lunga e un maggiore grado di obesità. Livelli di HbA1c > 8% erano 11% più frequenti nelle donne, così come i livelli di colesterolo LDL > 130 mg/dl (41%) e presentavano un maggior rischio di sviluppare una riduzione del filtrato glomerulare < 60 ml/min, ma senza un incremento della comparsa di micro o macro albuminuria che invece si presentava soprattutto negli uomini. I valori di pressione arteriosa erano invece sovrapponibili tra uomini e donne. Un aspetto interessante è stato evidenziato nelle differenze nel profilo lipidico e nel raggiungimento del target del colesterolo LDL. Nelle donne il profilo lipidico era peggiore fin dalla diagnosi: i livelli di colesterolo totale erano maggiori nelle donne rispetto agli uomini e in particolare un maggior numero di donne non raggiungeva il target del colesterolo LDL

(< 100 mg/dl). L'aspetto interessante è che questo dato era indipendente dall'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti, che sono utilizzati in modo uniforme. Rispetto agli uomini, le donne con maggiore durata di malattia e con età avanzata avevano valori di colesterolo LDL più elevati, nonostante lo stesso uso di terapia con statine. Il colesterolo HDL inoltre (molecole piccole e dense) nelle donne diabetiche, è più simile a quello trovato nell'uomo diabetico che abbia già avuto un infarto del miocardio⁽⁴⁾: quindi sono HDL meno ateroprotettive.

A differenza degli altri studi internazionali⁽⁵⁾, secondo i nostri dati (italiani) le donne non sono sottotrattate con ACE inibitori, calcio antagonisti e le altre terapie cardiovascolari, così come con statine: la differenza di rischio cardio vascolare tra uomo e donne quindi non è spiegato da questo. Ci sono però studi che dimostrano una differente risposta farmacocinetica-farmacodinamica alle statine, oltre che una maggiore comparsa di effetti collaterali nelle donne. Nello studio italiano il rischio cardiovascolare complessivo è maggiore nelle donne diabetiche anziane, obese e con una maggiore storia di malattia con un peggior controllo glicemico e lipidico rispetto agli uomini nonostante le scelte terapeutiche siano sovrapponibili.

La rilevanza delle differenze di genere nel rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici è stato evidenziato anche da altri studi italiani. Lo studio Riace⁽⁶⁻⁷⁾ è uno studio osservazionale multicentrico che ha arruolato 15000 pazienti che frequentano 19 centri diabetologici per investigare l'impatto della funzionalità renale su morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici di tipo 2. L'analisi dei dati ha mostrato differenze di genere nella distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolari con maggiori livelli di HbA1c, BMI, peggior profilo lipidico e livelli minori di filtrato glomerulare. Anche nello studio MIND-it⁽⁸⁾ le donne diabetiche presentavano una maggiore prevalenza di obesità e di incremento della circonferenza addominale con un peggioramento del controllo metabolico e lipidico con incremento del rischio cardiovascolare indipendentemente dalle terapie.

In conclusione nelle donne affette da diabete mellito tipo 2 – in Italia – il rischio di eventi cardiovascolari maggiori è anticipato di circa 20 o 30 anni rispetto alla popolazione senza diabete. I dati degli annali AMD suggeriscono che la grande difficoltà di portare a target i valori di LDL nelle donne diabetiche

può spiegare questo aumentato rischio, e può essere dovuto a fattori fisiopatologici. Un altro ruolo molto importante può essere giocato dalla funzionalità renale, che segue diverse vie ma che determina nelle donne una riduzione del filtrato glomerulare senza comparsa di micro albuminuria. I risultati dei diversi studi supportano l'ipotesi che il peggior controllo del profilo lipidico è una causa importante della mortalità cardiovascolare, ma molti fattori fisiopatologici devono ancora essere approfonditi. Il ruolo svolto dagli steroidi sessuali, ad esempio, rimane ancora incerto. È fondamentale continuare ad approfondire con la ricerca le conoscenze a nostra disposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL et al. Gender differences in type 2 diabetes, *Ital J Gender-Specific Med* 2:60-68, 2016.
2. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation*; 101:2040-6, 2000.
3. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *NutrMetab-Cardiovasc Dis* 25:742-48, 2015.
4. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesterylester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 210: 294-301, 2010.
5. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:514-20, 2005.
6. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and non-coronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 35:143-9, 2012.
7. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med*; 274:176-91, 2013.
8. Franzini L, Ardigo D, Cavalot F, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *NutrMetabCardiovasc Dis* 23: 235-41, 2013.

NEWS TEMATICHE



a cura di R. Manti

leonardimanti@virgilio.it

Medicina di precisione per la gestione del diabete

A cura di Gabriella Piscitelli per il Gruppo AMD Terapia Personalizzata

8 aprile 2016 (Gruppo ComunicAzione) – Un editoriale pubblicato dal Dr. D. Klonoff (San Mateo, CA, USA) sulla rivista *Journal of Diabetes Science and Technology* fa il punto sulla “medicina di precisione” analizzandone le caratteristiche distintive, l’impatto delle nuove tecnologie sul suo sviluppo, le ricadute sull’organizzazione dei centri per la cura del diabete, e gli ostacoli che si frappongono alla sua implementazione.

Ma cos’è esattamente la “medicina di precisione” e cosa la distingue dalla “medicina personalizzata”? I due concetti sono molto simili: entrambe sono tese ad identificare il trattamento più adatto per il singolo paziente, caratterizzando la malattia in sottotipi attraverso indicatori che permettano di individuare i pazienti con maggiori probabilità di risposta e quelli che difficilmente risponderanno o che sono ad elevato rischio di effetti collaterali. Elementi distintivi della “medicina di precisione” sono l’applicazione della genomica nella classificazione delle malattie e l’uso dei “grandi dati” nel processo di elaborazione del profilo individuale della malattia. Il termine “grandi dati” si riferisce alla raccolta ed elaborazione, attraverso metodi non convenzionali, di dati provenienti da molteplici e complessi *database*, non correlati tra loro, alla ricerca di nuove relazioni. La “medicina di precisione” si propone di identificare precisamente la malattia del singolo paziente, o di una sottopopolazione, in cui un certo trattamento abbia elevate probabilità di efficacia attraverso i risultati di analisi condotte integrando: 1) informazioni mediche tradizionali (storia clinica, esame fisico, laboratorio), 2) informazioni molecolari (analisi del genoma, proteoma, epigenoma e microbioma, *markers* biologici) 3) dati raccolti attraverso molteplici tecnologie (sistemi di localizzazione, sensori fisiologici indossabili o impiantabili, registrazioni mediche elettroniche, videocamere, *social media*, ed altre ancora).

Nel campo del diabete, sono stati identificati numerosi geni marcatori di aumentato rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 e di tipo 2. Tuttavia le basi molecolari con le quali questi contribuiscono allo sviluppo della malattia non sono state ancora interamente delucidate. La sfida per la “medicina di precisione” applicata alla diabetologia è di identificare i fattori individuali che possono portare ad un miglior controllo glicemico utilizzando un approccio che modelli gli effetti combinati di multiple varianti genetiche e la loro interazione con fattori non genetici.

Nell’editoriale in oggetto, l’autore prevede che la “medicina di precisione” troverà presto applicazione nella cura del diabete. L’“ambulatorio di precisione” sarà multidisciplinare ed userà apparecchiature tecnologiche e applicazioni medicali per dispositivi mobili (*m-Health tools*). Sarà equipaggiato con 1) dispositivi per ricevere ed interpretare dati sull’andamento glicemico, dosi e tempi di somministrazione dell’insulina, trasmessi per via telematica e archiviati nel “cloud” per consultazione da parte di pazienti, loro familiari, o operatori sanitari; 2) dispositivi medicali indossabili per misurazioni fisiologiche, ed il monitoraggio dell’esercizio fisico, sonno, ed assunzione di cibo, ed il controllo dell’aderenza al trattamento. I pazienti avranno accesso ai più moderni test – inclusa la sequenziamento genomico e la misurazione di indicatori biologici – che permetteranno una precisa classificazione della malattia e delle sue complicanze, la selezione del trattamento più appropriato, e che aiuteranno nella scelta degli obiettivi del trattamento. L’ “ambulatorio di precisione” diabetologico fornirà 1) informazioni genetiche e “omiche” 2) una valutazione fenotipica e raccomandazioni basate su un esteso pannello di test di laboratorio, informazioni da sensori, immagini digitali, analisi personalizzate dei dati; 3) una valutazione del comportamento basato su sensori con relative raccomandazioni sullo stile di vita e 4) una terapia farmacologica basata sulla genomica, se appropriato.

Il successo della “medicina di precisione” dipenderà dal superamento di barriere tecniche – analisi, fruibilità, privacy, sicurezza – e cliniche – specificità della terapia, costi, rimborsabilità, e accuratezza.

La “medicina di precisione” si propone di combinare dati individuali circa la predisposizione genetica alle malattie, informazioni derivanti da indicatori del rischio di malattia e di risposta al trattamento, dati comportamentali – derivati da nuove tecnologie sensoriali e database – per creare modelli che possano predire la risposta ai trattamenti in modo preciso. Una nuova classificazione delle malattie che definisca a livello molecolare sottopopolazioni can-

didate a trattamenti specifici favorirà l'implementazione della "medicina di precisione". "Ambulatori di precisione" raccoglieranno dati dalle nuove fonti di informazione assemblandoli per fornire trattamenti personalizzati per i pazienti con malattie fenotipicamente simili ma genotipicamente e molecolarmente diverse.

J Diabetes Sci Technol. 2015 Jan;9(1):3-7. doi: 10.1177/1932296814563643.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495533/>

L'associazione di GLP-1 RA e SGLT2 inibitori: una nuova ed efficace opportunità terapeutica per il diabete tipo 2 (Studio DURATION-8)

A cura di Riccardo Candido

21 novembre 2016 (Gruppo Comunicazione) - I GLP-1 agonisti recettoriali (GLP-1RA) e gli inibitori del SGLT2 si sono dimostrati efficaci nel ridurre la glicemia, il peso e nel migliorare diversi fattori di rischio cardiovascolare attraverso meccanismi d'azione differenti. Lo studio DURATION-8 pubblicato da JP Frías (Los Angeles, CA) e coll. sulla rivista *The Lancet - Diabetes and Endocrinology* ha voluto confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione tra il GLP-1RA, exenatide, e l'SGLT2 inibitore, dapagliflozin, rispetto alla monoterapia con i singoli farmaci, in soggetti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina. Si tratta di uno studio di fase 3, della durata di 28 settimane, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, che ha coinvolto 109 centri di sei diversi Paesi. Pazienti adulti (età \geq 18 anni) con diabete di tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c 8-12% [64-108 mmol/mol]) nonostante la monoterapia con metformina (\geq 1500 mg/die) sono stati randomizzati (1:1:1), a ricevere: exenatide 2 mg s.c. una volta alla settimana + dapagliflozin, 10 mg una volta al giorno per via orale, exenatide 2 mg s.c. una volta alla settimana + placebo per via orale, dapagliflozin 10 mg una volta al giorno per via orale + placebo s.c. una volta alla settimana. La randomizzazione è stata stratificata per HbA1c al basale ($<$ 9,0% vs \geq 9,0% [$<$ 75 mmol/mol vs \geq 75 mmol/mol]). L'end-point primario era la variazione di HbA1c dal basale alla settimana 28. Gli endpoint secondari erano la variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno, della glicemia postprandiale, del peso e della pressione arteriosa; la proporzione di

pazienti con HbA1c $<$ 7,0% ($<$ 53 mmol / mol) a fine studio; la proporzione di pazienti con perdita di peso del 5% o più. L'analisi è stata condotta con modalità intention-to-treat.

Nel periodo compreso tra settembre 2014 e ottobre 2015, sono stati randomizzati 695 pazienti, 231 soggetti in exenatide più dapagliflozin, 231 in sola exenatide e 233 in solo dapagliflozin. Dopo 28 settimane di trattamento, la variazione di HbA1c rispetto al basale era -2,0% (IC95% -2,1 a -1,8) nel gruppo exenatide più dapagliflozin, -1,6% (-1,8 a -1,4) nel gruppo in exenatide e -1,4% (-1,6 a -1,2) nel gruppo in dapagliflozin. La combinazione di exenatide e dapagliflozin riduceva significativamente l'HbA1c, rispetto alla monoterapia con exenatide (-0,4%; $p = 0,004$) o dapagliflozin (-0,6 %; $p < 0,001$). L'associazione è stata inoltre significativamente superiore ai singoli trattamenti per tutti gli end-point secondari, con una maggiore riduzione della glicemia a digiuno, della glicemia postprandiale, del peso e della pressione arteriosa; un numero superiore di pazienti con HbA1c $<$ 7,0% ($<$ 53 mmol / mol) ed una maggiore percentuale di pazienti con perdita di peso del 5% o più (tutti $p \leq 0,025$). Gli eventi avversi sono stati registrati in 131 (57%) di 231 pazienti nel gruppo exenatide più dapagliflozin, 124 (54%) di 230 pazienti nel gruppo exenatide e 121 (52%) dei 233 pazienti nel gruppo dapagliflozin. Gli eventi avversi più comuni (\geq 5% dei pazienti in ogni gruppo) sono stati diarrea, noduli nel sito di iniezione, nausea e infezioni del tratto urinario. Non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore o minore.

In conclusione, la combinazione di exenatide e dapagliflozin è risultata più efficace, rispetto ai singoli farmaci, sia nel controllo glicemico che in quello di diversi fattori di rischio cardiovascolare, nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina, a fronte di buona tolleranza ed un buon profilo di sicurezza. Ulteriori conferme sull'efficacia di queste classi di farmaci in combinazione potranno arrivare da uno studio in corso, l'AWARD 10, che sta valutando la combinazione di un altro GLP-1 RA, dulaglutide con gli SGLT2 inibitori.

Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, Jabbour SA. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozalone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:1004-16, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27651331>

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(16\)30267-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(16)30267-4.pdf)

Relazione fra Health Literacy e non aderenza (intenzionale e non intenzionale) al trattamento nei pazienti con diabete tipo 2

A cura di Silvia Bonfadini per il Gruppo AMD Psicologia e Diabete

29 aprile 2016 (Gruppo ComunicAzione) - È noto come una ridotta Health Literacy (termine che indica le abilità cognitive e sociali che motivano gli individui e li rendono capaci di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute) possa associarsi ad una più difficile gestione del diabete ed esiti più sfavorevoli. Tuttavia i dati presenti in letteratura sono ancora scarsi e spesso contrastanti; inoltre i meccanismi alla base di tale correlazione rimangono ancora poco definiti.

L'aderenza del paziente al regime terapeutico nella cura di malattie croniche quali il diabete è un aspetto cardine per il mantenimento e il miglioramento del proprio stato di salute. L'aderenza al trattamento rientra nel patto di alleanza medico-paziente, nell'ottica di un coinvolgimento attivo della persona al suo processo di cura. Possiamo distinguere una non aderenza al trattamento di tipo non intenzionale e una non aderenza di tipo intenzionale, nella quale il paziente decide di sua spontanea volontà di modificare, interrompere o non iniziare la cura prescritta. Distinguere le due tipologie di non aderenza può chiarire il rapporto fra Health Literacy e la mancata aderenza al trattamento nelle persone con diabete tipo 2.

La Dott.ssa J. Fan (St. Louis, Missouri) e coll. hanno valutato la relazione fra Health Literacy e la mancata aderenza al trattamento in 208 pazienti con diabete tipo 2 reclutati in una clinica di cure primarie a St. Louis; i risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *The Diabetes Educator*. La maggior parte dei pazienti dello studio erano persone con basso reddito, di etnia afroamericana, con ridotta alfabetizzazione sanitaria e basso grado di istruzione. In un modello multivariato, la ridotta Health Literacy si è mostrata essere significativamente associata ad un aumento della non aderenza al trattamento di tipo non intenzionale, ma non di quella intenzionale.

I risultati di questo studio trasversale suggeriscono come la ridotta Health Literacy sia un fattore correlato alla non aderenza non intenzionale al trattamento. Questo studio suggerisce come, nei pazienti con diabete tipo 2 e ridotta Health Literacy, siano necessari interventi educativi mirati per ridurre questa tipologia di non aderenza al trattamento, migliorando quindi lo stato di salute del paziente.

Diabetes Educ 42:199-208, 2016.

<http://tde.sagepub.com/content/early/2016/01/12/0145721715624969.abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763625>

Intervention for Diabetes with Education, Advancement and Support: studio IDEAS

A cura di Silvia Bonfadini per il Gruppo AMD Psicologia e Diabete

11 novembre 2016 (Gruppo ComunicAzione) - L'autocontrollo glicemico è un aspetto importante da valutare per la corretta cura del diabete. Tuttavia, il suo utilizzo è ancora basso e influenzato da diversi fattori di carattere economico, psicologico e comportamentale. Lo sviluppo tecnologico e in particolare il telemonitoraggio potrebbe essere un potenziale strumento per superare tali barriere. Sebbene vi siano già evidenze a proposito, l'applicazione del telemonitoraggio in paesi in via di sviluppo, multietnici e con cultura differente dalla nostra risulta ancora poco indagata e difficoltosa.

Lo studio IDEAS (Intervention for Diabetes with Education, Advancement and Support) è stato progettato per valutare la fattibilità, l'efficacia e il rapporto di costo-efficacia di un programma di telemonitoraggio per i pazienti diabetici di tipo 2 in contesti di assistenza primaria in via di sviluppo ma con un'alta diffusione della tecnologia, quale la Malesia. Scopo primario dello studio è valutare l'efficacia di tale programma nel ridurre i livelli sierici di HbA1c; outcomes secondari sono il peso corporeo, la glicemia a digiuno, la pressione sanguigna, la qualità della vita (EQ-5D) il grado di stress e il livello di autoefficacia nella cura.

Il programma di telemonitoraggio presenta un basso impatto in termini di tempo e impegno del paziente e prevede condivisione con sessioni di gruppo oltre che un supporto di feed-back mediante e-mail automatizzate e la presenza di un team multidisciplinare di sostegno.

Il programma è stato offerto gratuitamente a tutti i partecipanti.

È previsto l'arruolamento di 240 pazienti (reclutamento iniziato nel mese di aprile 2015 con completamento entro dicembre 2016). Criteri di inclusione sono: una diagnosi di diabete di tipo 2 da almeno 6 mesi, un'età compresa tra 18-75 anni, un livello di HbA1c tra 7,5 e 11%, oltre che un facile accesso a Internet, un indirizzo e-mail e uno smartphone per la trasmissione del telemonitoraggio online. Sono stati

esclusi i pazienti con disturbi mentali o sindrome depressiva, con storia anamnestica di chirurgia bariatrica e le donne in stato di gravidanza o in corso di allattamento.

I risultati di questo studio potrebbero indicare nel telemonitoraggio uno strumento facilmente usufruibile, efficace ed economico per il migliorare degli approcci di promozione della salute e per la gestione delle malattie croniche quale il diabete, anche in

quei paesi in via di sviluppo che presentano numerose problematiche nell'organizzazione del sistema sanitario ma un'alta diffusione ed utilizzo della tecnologia.

BMC Health Services Research 16:524, 2016.

<http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1782-y>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683021>