



Seguici sulla pagina dedicata  
www.facebook.com/rivistamedia

**Direttori Scientifici**

**Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea**

**Comitato di Redazione**

**Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio,  
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno**

**Presidente AMD**

**Antonio Ceriello**

**Presidente SIMG**

**Claudio Cricelli**

**Direttore Responsabile**

**Patrizia Alma Pacini**

**Edizione**

**Pacini Editore S.p.A.**  
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
E-mail: info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

**Marketing Dept Pacini Editore Medicina**

**Andrea Tognelli**  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

**Fabio Poponcini**

Sales Manager  
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

**Manuela Mori**

Advertising Manager  
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

**Redazione**

**Lucia Castelli**  
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

**Grafica e impaginazione**

**Massimo Arcidiacono**  
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

**Stampa**

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore SpA • Pisa



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Maggio 2015.  
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.  
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

**Editoriale**

La specialistica territoriale: il valore dell'integrazione <i>M. Ragonese, N. Musacchio</i> .....	61
Medici di medicina generale e potestà di prescrivere farmaci antidiabetici con piano terapeutico: opinioni a confronto <i>A. Ceriello</i> .....	64

**Sezione di formazione per l'autovalutazione**

**Aggiornamento**

La qualità di cura nel diabete: appropriatezza e personalizzazione <i>R. Assaloni, M. Gallo, P. di Bartolo, A. Aiello, A. Ceriello</i> .....	65
Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 3 – L'acido urico: un'amicitia finita male <i>F. Gregorio, M. Sudano, D. Gregorio, N. Musacchio</i> .....	72

**Pratica professionale**

La chirurgia bariatrica nel paziente con diabete mellito tipo 2 <i>L. Busetto</i> .....	84
--	----

**Governo clinico**

Acromegalia: uno studio di prevalenza in Sicilia <i>S. Cannavò, S. Puglisi, O.R. Cotta, S. Inferrera, S. Marino, U. Alecci</i> .....	91
---	----

**Caso clinico**

Storia di un giovane signore divenuto assiduo frequentatore dell'ambulatorio del suo medico di fiducia <i>S. Cannavò</i> .....	96
---	----

**Perle di pratica professionale**

Nella pratica clinica, ci sono indicazioni in merito allo screening dell'ipotiroidismo nella popolazione generale? <i>M. Passamonti</i> .....	102
Diagnosi e trattamento dell'arteriopatia periferica <i>R. Da Ros, C. Miranda, G. Ghisoni, R. Gagliardi, C. Vermigli, A. Senesi, I. Gaeta, G. Memoli, R. Angioni</i> .....	103

**Una pagina per il paziente**

Come assumere i farmaci per la tiroide <i>M. Ursino</i> .....	106
--	-----

**Tutto diabete**

Chirurgia bariatrica e diabete <i>A. Ceriello</i> .....	110
Exenatide LAR al posto di insulina glargine in paziente affetta da diabete mellito tipo 2, obesità, ipertensione arteriosa e dislipidemia mista <i>F. Caraffa</i> .....	115
Caso clinico <i>E. Frati</i> .....	117
Efficacia dell'exenatide LAR in un caso di diabete mellito tipo 2 scompensato, complicato da microangiopatie, obeso, insulino-trattato <i>M.R. Fittipaldi, A. Zinno, D. Mattia</i> .....	118

**Focus**

**Alimentazione**

Gli alimenti "speciali" per diabetici <i>M. Comaschi</i> .....	121
---	-----

**Dislipidemie**

Efficacia e tollerabilità di un composto a base di policosanoli vegetali, riso rosso fermentato, gamma orizanolo, coenzima Q10, acido folico e vitamina E in soggetti con dislipidemia moderata in prevenzione cardiovascolare primaria <i>G.T. Russo, A. Giandalia, E.L. Romeo, U. Alecci, S. Morabito, D. Cucinotta</i> .....	125
--	-----

**Sezione di autovalutazione**

Risposte ai precedenti questionari anno 2015, volume 15, numero 1 .....	131
---	-----

# Novità 2015

[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)

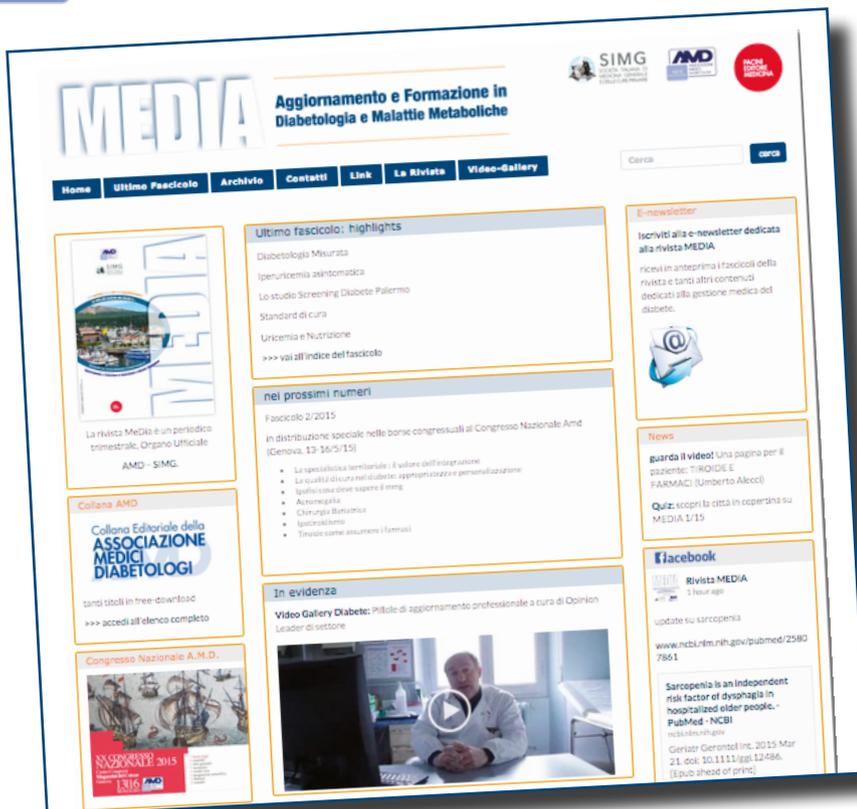
# MEDIA

## Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



*è on line il  
SITO WEB*

*DEDICATO ALLA RIVISTA*



*Archivio  
Appuntamenti  
Informazioni per gli Autori  
Supplementi e Documenti ufficiali*

*TUTTO COMPLETAMENTE  
OPEN ACCESS E GRATUITO*



**ISCRIVITI ALLA e-NEWSLETTER  
PER ESSERE SEMPRE INFORMATO  
SUI FASCICOLI E SULLE NOVITÀ**

Accedi a [www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)  
sul tuo smartphone



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

*Nuovi spazi. Stessa qualità*

[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

## La specialistica territoriale: il valore dell'integrazione

**Mauro Ragonese<sup>1</sup>**  
**Nicoletta Musacchio<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ACISMOM

<sup>2</sup> Responsabile UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

### Premessa

Il *Chronic Care Model* (CCM) <sup>1</sup>, attualmente rappresenta il modello assistenziale attraverso il quale si può realizzare, nella cronicità e nel diabete in particolare, una "cura personalizzata ed efficace" attraverso programmi di trattamento integrati e centrati sulla partecipazione attiva della persona.

La moderna sostenibilità di questo modello è fondata su:

- a) appropriatezza terapeutica;
- b) team specialistico;
- c) rete integrata di assistenza;
- d) attivazione della persona attraverso percorsi di educazione terapeutica strutturata;
- e) autonomizzazione della persona attraverso specifici processi di empowerment.

Il Piano sulla malattia diabetica <sup>2</sup> declina di fatto, con particolare dettaglio, l'essenza del CCM nel primo dei dieci obiettivi generali (Tab. I).

Dati italiani dimostrano che:

- 1) la sinergia tra l'assistenza specialistica delle strutture di diabetologia e la medicina generale riduce sino al 65% i ricoveri ospedalieri del paziente diabetico e sino al 25% la degenza ospedaliera <sup>3</sup> e triplica la probabilità che il paziente sia seguito secondo le linee guida <sup>4</sup>;

**Tabella I.** Piano sulla malattia diabetica.

OBIETTIVO 1
Migliorare le capacità del SSN nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza della prestazioni erogate
ALCUNI OBIETTIVI SPECIFICI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizzare un censimento dell'offerta specialistica verificata dal punto di vista strutturale, organizzativo e delle risorse</li> <li>• Creare un coordinamento laddove, nella stessa area geografica, coesistono più strutture specialistiche</li> <li>• Creare una rete tra le strutture specialistiche valorizzando le diverse e specifiche competenze</li> <li>• Adottare e mettere in pratica raccomandazioni nazionali con il contributo delle società scientifiche per la definizione di PDTA (percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali) condivisi con le Associazioni di persone con diabete, nel rispetto di un uso appropriato delle risorse</li> <li>• Utilizzare indicatori che permettano la valutazione periodica della performance e della qualità dell'assistenza</li> <li>• Garantire un'adeguata formazione con percorsi di accreditamento del personale medico e non destinato alla gestione della persona con diabete</li> </ul>

### CORRISPONDENZA

CLAUDIA ARNALDI, Referente ASL Viterbo  
 c.arnaldi@inwind.it

CLAUDIO GRANDE, Referente ASL Viterbo  
 cld.grande@gmail.com

MAURO RAGONESE, Referente ACISMOM  
 m.ragonese@acismom.it

LINA DELLE MONACHE, Presidente  
 Coordinamento Lazio Associazioni Persone con Diabete  
 linadellemonache@hotmail.com

2) i diabetici in carico alle strutture di diabetologia, e con buona aderenza alle linee guida, presentano una riduzione sino a due volte della mortalità totale, cardiovascolare e per cancro rispetto ai pazienti non in carico alle strutture e nei cui confronti non siano state applicate le linee guida <sup>5</sup>.

## Il Progetto della ASL VITERBO “Diabetologia integrata 2.0”

La provincia di Viterbo (Lazio) ha una popolazione residente di 312.195 persone (fonte ISTAT 2012) con una popolazione di persone con diabete pari a 16.846 unità (WebCare Lazio 2015), con prevalenza del 5,4%.

A dicembre 2013 una delibera aziendale istituisce la Rete Diabetologica Aziendale (RDA) che individua e coinvolge nella rete tutti gli erogatori di assistenza in diabetologia del territorio, indipendentemente dalla natura giuridica e dai rapporti con il Sistema Sanitario (Tab. II).

Viene così a realizzarsi (gennaio 2015) un unico database diabetologico della ASL di VT: complessivamente, in attesa del completamento della informatizzazione di alcune strutture (loading), il 68,9% (11.684/16.846) della popolazione provinciale con diabete è nel database aziendale.

Chiusa la fase della costruzione della RDA, sono stati coinvolti 40 medici di medicina generale (fase pilota), individualmente o nelle diverse articolazioni funzionali delle cure primarie, nella gestione integrata della persona con diabete, attraverso la fornitura aziendale dell'utilizzo del software di interfacciamento Quick Diabete. Ciascun medico di medicina generale ha individuato degli spazi ambulatoriali settimanali, congrui al numero di persone con diabete in carico; a tali spazi accede, regolarmente, in una logica di esportazione territoriale capillare del team working diabetologico, personale infermieristico dedicato in diabetologia di tutte le strutture specialistiche coinvolte nella rete.

Contestualmente allo sviluppo tecnico-informatico e logistico della rete diabetologica è stato avviato il processo di formazione clinico-gestionale e informatica al lavoro integrato e in rete, che ha coinvolto e coinvolge tutti gli operatori (8 riunioni progettazione, 3 eventi ECM, 8 riunioni formative svolte nel 2014-2015).

Riduzione dei ricoveri e della loro durata nella popolazione con diabete, riduzione della mobilità diabetologica extra aziendale, riduzione della duplicazione di prestazioni, precocità nella diagnosi di diabete, aumento delle percentuali di pazienti a target multifattoriale sono alcuni degli indicatori che misureranno i risultati della Rete Diabetologica Aziendale, intorno ai quali si svolgeranno (2015-2016) periodici incontri di condivisione e confronto tra tutti gli attori della rete.

## Considerazioni

È in questo modello di integrazione specialistica che la diabetologia e il team diabetologico scelgono, anche ma non solo attraverso la condivisione del dato, di trovare la piena valorizzazione e l'universale riconoscimento della loro unicità e insostituibilità assistenziale.

Realmente la persona con diabete viene posta al centro di un sistema assistenziale che sceglie di rispondere ai suoi bisogni declinandoli, modernamente, sia sul piano della complessità biomedica che su quello della fragilità.

È l'utilizzo di tutte le risorse e competenze a disposizione che, nella scelta dell'integrazione specialistica, disegna la capacità di rispondere con competenza e appropriatezza sia sul piano squisitamente tecnico (anche negli aspetti più complessi) che sul piano educativo, relazionale, gestionale, organizzativo e comunicativo. Quanto più l'integrazione è forte, diffusa e capillare tanto più riesce a essere equa e sostenibile: consente a tutti di avere la risposta più appropriata e tempestiva ai propri bisogni in una logica di continuum assistenziale che disegna modernamente lo “spazio” ambulatoriale come non più solo e semplice luogo/contenitore fisico. Da questo ne deriva direttamente una maggiore efficacia nel processo di autonomizzazione consapevole e di empowerment della persona con diabete, con tutti i riflessi positivi sul piano della aderenza alla cura e sugli esiti della malattia.

Nella scelta di integrazione anche il processo di empowerment del team è fortemente favorito, specie nella visione moderna del team inteso come unità diabetologica multiprofessionale e multidisciplinare non necessariamente legata alla condivisione dello stesso luogo fisico di lavoro.

**Tabella II.** Rete Diabetologica Aziendale ASL Viterbo.

ASL VITERBO	CARTELLE CLINICHE INFORMATIZZATE
ASL VT Ambulatorio Acquapendente	1.026
ASL VT Ambulatorio Civitacastellana	80 (loading)
ASL VT Ambulatorio Tarquinia	1.615
ASL VT Ambulatorio Viterbo “Cittadella della Salute”	4.166
ACISMOM Ambulatorio Viterbo	4.628
ASL VT Ospedale Civitacastellana	26 (loading)
ASL VT Ospedale Tarquinia	23 (loading)
ASL VT Ospedale Belcolle	40 (loading)
Totale	11.604

È questa la logica della razionalizzazione delle risorse attraverso l'appropriatezza delle risposte.

La facilità di raccogliere, misurare e confrontare, estraendoli da un unico completo contenitore, gli indicatori della attività diabetologica favorisce la consuetudine al "ciclo della qualità" e al tempo stesso di valorizzare e "dare valore" alla azione diabetologica, proiettandola nel futuro di sistemi sanitari in profondo e continuo cambiamento.

In tale modello di diabetologia integrata si inserisce con efficacia anche l'associazionismo dei pazienti che, con preziose risorse, contribuisce a una piena risposta alla multidimensionalità dei bisogni della persona.

Modernamente è impossibile pensare a un modello assistenziale che ponga al centro la persona con diabete senza che al tempo stesso si realizzi un modello che affermi la centralità della diabetologia.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Thomas Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for patients with chronic illness the chronic care model - Part 2*. JAMA 2002;288:1909-14.
- <sup>2</sup> *Piano sulla malattia diabetica*. Gazzetta Ufficiale 7 febbraio 2013.
- <sup>3</sup> Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. *The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study*. Diabet Med 2006;23:377-83.
- <sup>4</sup> Gnani R, Picariello R, Karaghiosoff L, et al. *Determinants of quality in diabetes care process: the population-based Torino Study*. Diabetes Care 2009;32:1986-92.
- <sup>5</sup> Giorda C, Marafetti L, Nada E, et al. *Impatto sulla mortalità e morbilità di modelli assistenziali con e senza l'integrazione di un Servizio di diabetologia*. Abstract del XVIII Congresso Nazionale AMD, Rossano Calabro 25-28 maggio 2011.

## Medici di medicina generale e potestà di prescrivere farmaci antidiabetici con piano terapeutico: opinioni a confronto

Il diabete è ormai un'emergenza globale. L'unica arma possibile per contrastarlo efficacemente rimane la prevenzione, però, quando la malattia insorge, è molto importante che si preven- gano le complicanze della stessa. Tali complicanze, come noto, riguardano in sostanza tutti gli organi e gli esiti possono essere molto invalidanti se non fatali.

Ormai tutti gli studi dimostrano che un controllo ottimale della glicemia, soprattutto se fatto in modo intensivo dall'inizio della malattia, è in grado di ridurre considerevolmente la comparsa delle complicanze. La necessità di un intervento precoce è emersa in modo drammatico dagli ultimi report dello studio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), studio che ancora oggi, a distanza di oltre trent'anni, valuta gli effetti del controllo glicemico in una popolazione di persone con diabete tipo 1. Ebbene, questo studio dimostra che anche a distanza di trent'anni, coloro che da subito hanno ricevuto un controllo ottimale della glicemia dimostrano una ridotta incidenza di tutte le complicanze paragonati a chi aveva invece rice- vuto un trattamento tradizionale, e quindi meno intensivo, all'inizio della patologia. Tali dati nel diabete tipo 1 possono tranquillamente trasferirsi al diabete tipo 2, dove esistono già evidenze di tal tipo, anche se meno estese nel tempo.

È quindi fondamentale che si ottenga al più presto e, soprattutto si mantenga nel tempo, un controllo glicemico ottimale. È però anche vero che dati recenti dimostrano che tale controllo ottimale deve essere sì perseguito, ma evitando la comparsa dell'ipoglicemia, che è altrettan- to dannosa quanto l'iperglicemia per lo sviluppo delle complicanze croniche, oltre a mettere in serio pericolo la vita stessa della persona che ne soffre.

Oggi abbiamo un elevato numero di farmaci ipoglicemizanti per il trattamento del diabete. Soprattutto i nuovi farmaci, quali gli inibitori del DPP-IV (dipeptidil-peptidasi IV) e dello SGLT2 (*sodium/glucose cotransporter 2*), offrono oltre a un'accertata efficacia, profili di sicurezza migliori rispetto ai farmaci fin ora usati, soprattutto in confronto con le sulfaniluree.

È evidente che visti i numeri impressionanti di persone affette da questa patologia, che si sti- ma in Italia essere di circa l'8% della popolazione, vale a dire circa 10 milioni di persone con diabete, noto o meno, solo una forte alleanza tra le varie figure professionali può consentire di affrontare in modo efficace la situazione. A patto che sia possibile, per tutti, il poter normal- mente utilizzare tutte le risorse possibili e quindi anche le nuove terapie. Da qui la partenza in Italia, in via sperimentale, della possibilità che un certo numero di medici di medicina genera- le, possa, oltre allo specialista, poter prescrivere i nuovi farmaci, che ripeto, offrono significativi vantaggi rispetto a quelli finora in uso.

Premesso che da tempo, con la gestione integrata, in Italia si è chiarito che la collaborazio- ne tra medicina generale e specialistica è fondamentale per affrontare l'emergenza diabete, questa nuova possibilità prescrittiva sembra andare nella direzione giusta per meglio rinsal- dare la collaborazione tra le due figure professionali.

Mi permetto due considerazioni. La prima è che ovviamente la possibilità di usare nuove mi- sure terapeutiche presuppone una buona conoscenza dei farmaci oltre che della patologia, per cui è auspicabile uno specifico training di chi sarà autorizzato all'uso delle nuove mole- cole. La seconda è che finalmente l'Italia si allinea al resto del mondo, dove l'uso delle nuove molecole è automatico anche da parte del medico di medicina generale.

**Antonio Ceriello**

Insititut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer  
(IDIBAPS) Barcelona, Spain

**CORRISPONDENZA**

ANTONIO CERIELLO

antonio.ceriello@hotmail.it

## La qualità di cura nel diabete: appropriatezza e personalizzazione

**Roberta Assaloni<sup>1</sup>**  
**Marco Gallo<sup>2</sup>**  
**Paolo di Bartolo<sup>3</sup>**  
**Antimo Aiello<sup>4</sup>**  
**Antonio Ceriello<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Dirigente Medico SOS di Diabetologia, AAS2 Bassa Friulana-Isontina;

<sup>2</sup> SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette;

<sup>3</sup> Direttore UO Diabetologia Provincia di Ravenna, AUSL della Romagna; <sup>4</sup> Direttore UOC Diabetologia-Endocrinologia, ASReM, Campobasso, Direttore Dipartimento Medico PO Campobasso; <sup>5</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) Barcelona, Spain

### PAROLE CHIAVE

Appropriatezza • Personalizzazione • Insulina • Diabete tipo 2

*L'articolo tratta anche contenuti presentati in varie relazioni del Convegno AMD "Appropriatezza e personalizzazione", Roma 2-3 febbraio 2015. Si ringraziano tutti i Relatori per il loro contributo.*

Accedi al videoreport completo dell'evento su:

[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



### CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO  
 antonio.ceriello@hotmail.it

### Introduzione

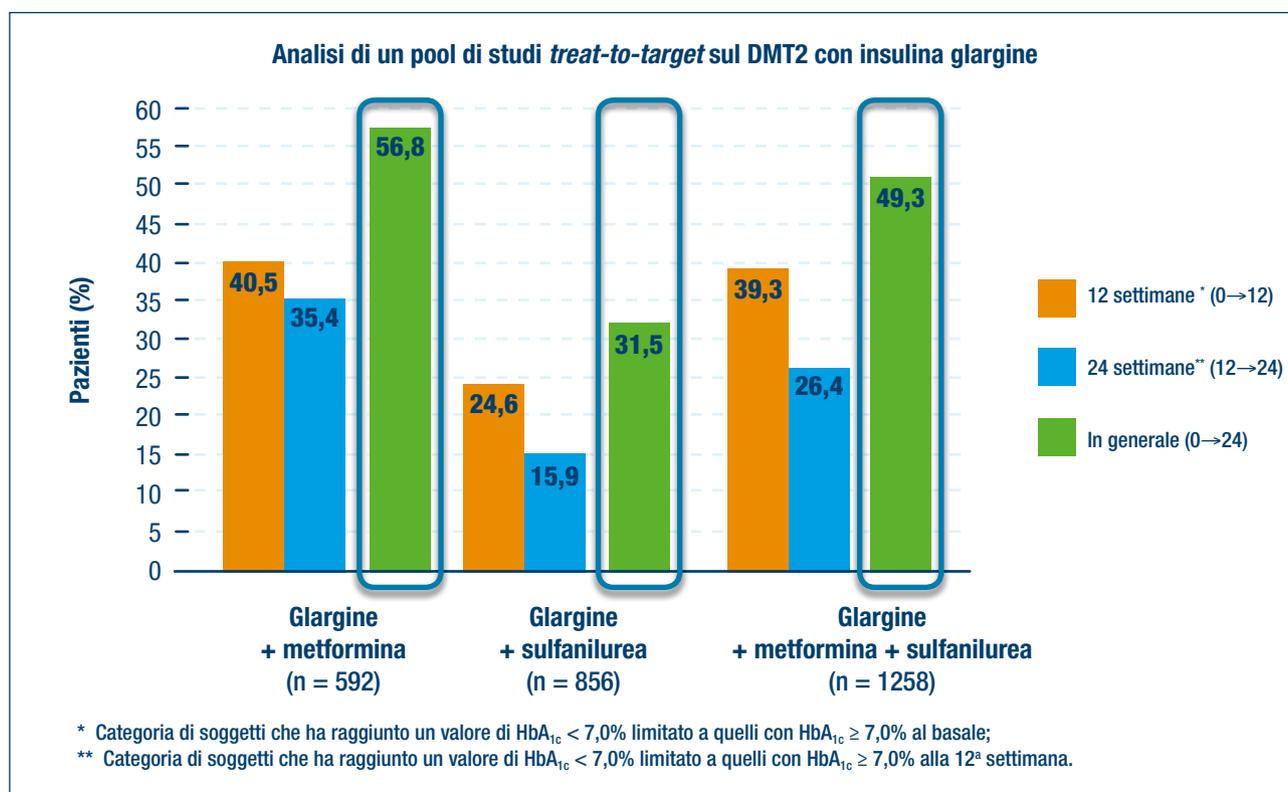
L'appropriatezza rappresenta un elemento fondamentale dell'intervento terapeutico in tutti i campi della medicina e nel caso del diabete di tipo 2 (DMT2) ha assunto una particolare rilevanza negli ultimi anni in seguito all'introduzione di un numero sempre maggiore di farmaci caratterizzati da profili di attività differenti. Appropriatezza significa utilizzare in modo rigoroso e tempestivo la terapia farmacologica, ricorrere a una terapia personalizzata, fenotipizzare le persone con diabete in base ai reali bisogni, personalizzare gli interventi di cura tenendo in considerazione sia il pattern metabolico della persona con diabete, sia il suo stile di vita, senza trascurare una corretta gestione delle risorse. Un intervento diagnostico-terapeutico è dunque appropriato nel momento in cui risponde il più possibile a criteri di efficacia, sicurezza, efficienza relativamente al contesto in cui si colloca. Si tratta di un concetto dinamico, condizionato dall'evoluzione della domanda e dalla variabilità della disponibilità di risorse.

### Appropriatezza in diabetologia

Un primo requisito dell'appropriatezza è la conoscenza dello strumento che si intende utilizzare – il farmaco – in relazione alle caratteristiche farmacologiche, alle possibili controindicazioni e precauzioni d'uso, agli obiettivi che si vogliono perseguire. Nel DMT2, per esempio, la terapia insulinica deve garantire, nel caso di un'insulina basale, una copertura fisiologica delle 24 ore senza picchi, deve essere efficace, causare il minor numero possibile di ipoglicemie, deve essere maneggevole in termini di numero di somministrazioni, di dosi, di facilità di titolazione e non deve causare aumenti di peso. In questo senso l'introduzione degli analoghi basali ha rappresentato un importante passo avanti, non tanto nel raggiungimento del target glicemico, quanto nella riduzione del numero di episodi di ipoglicemia il cui verificarsi comporta un peggioramento di tutti gli score degli indici di qualità della vita<sup>1,2</sup>.

Per quanto riguarda l'inizio della terapia, l'insulina può oggi essere presa in considerazione in tutti i gradini terapeutici del paziente diabetico<sup>3</sup>; inoltre gli *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014* ([www.standarditaliani.it](http://www.standarditaliani.it)) propongono di avviarla prima che si crei uno scompenso glicemico, vale a dire quando l'emoglobina glicata supera dello 0,5% il target terapeutico individuato per quel paziente. Peraltro, un inizio precoce della terapia insulinica sembra offrire dei vantaggi in termini di protezione della funzione beta-cellulare; inoltre una terapia insulinica a breve termine nei pazienti con DMT2 di nuova diagnosi sembra in grado di migliorare la secrezione insulinica e di ridurre l'insulino-resistenza.

La terapia insulinica permette di raggiungere rapidamente l'obiettivo di un adeguato controllo glicemico: un pool di tutti gli studi con insulina glargine in pazienti con DMT2 dimostra, per esempio, come sia possibile ottenere un risultato significativo già a 12 settimane, con il conseguimento di un livello di emoglobina glicata inferiore a 7 in un numero significativo di soggetti (Fig. 1)<sup>4</sup>. L'insulina basale, ma anche i regimi basal-plus e basal-bolus, sembrano inoltre offrire vantaggi rispetto alle insuline premiscelate. A tale proposito uno studio del 2014 dimostra come, rispetto a due premiscelate, l'aggiunta di un analogo rapido a insulina glargine in un regime basal-plus o basal-bolus determinino una maggior efficacia e un minor rischio di ipoglicemia<sup>5</sup>.

**Figura 1.**

Percentuale di pazienti con DMT2 che ha raggiunto il target di  $HbA_{1c} < 7,0\%$  alla 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> settimana (da Owens et al., 2014, mod.)<sup>4</sup>.

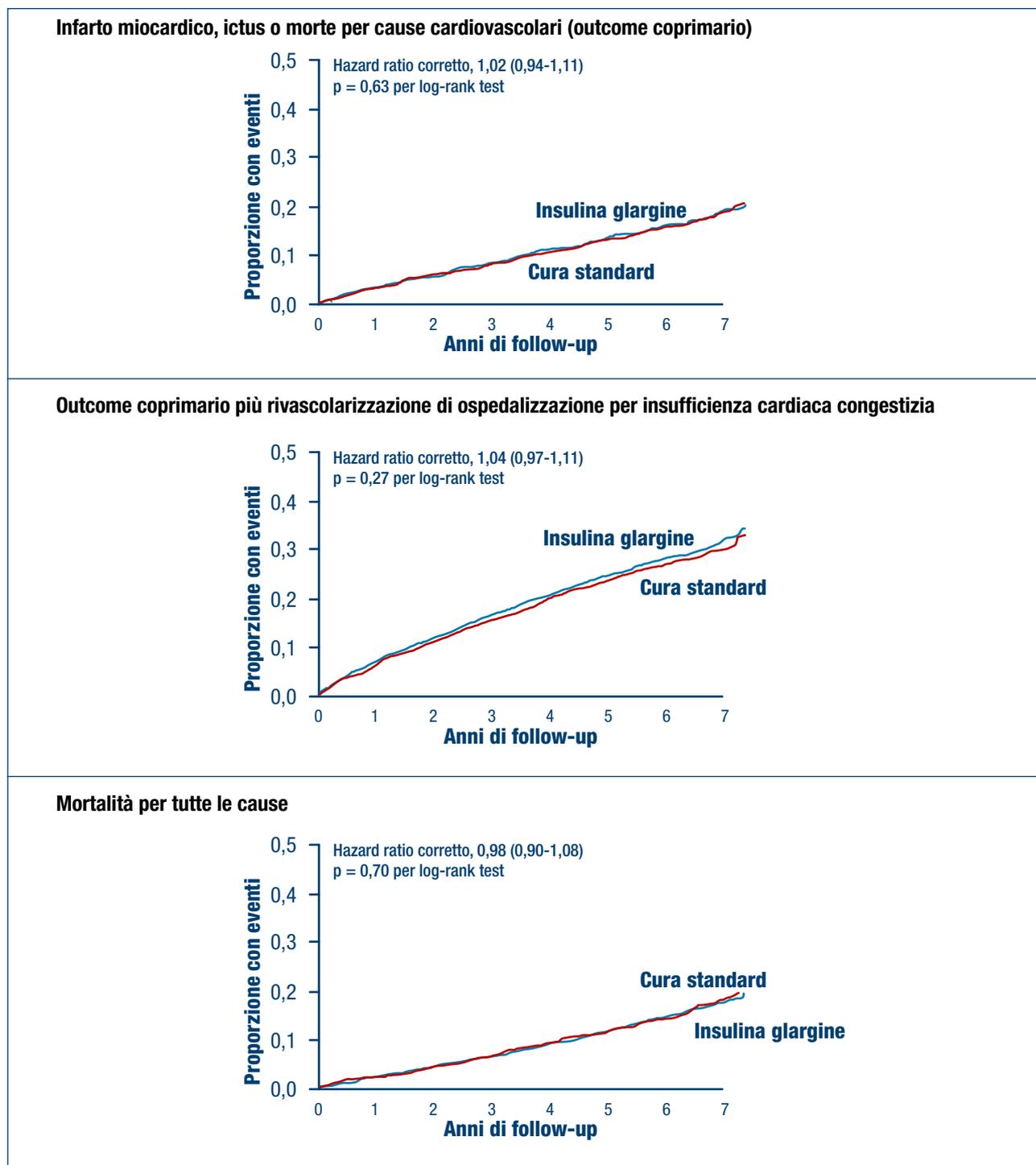
Nella realtà, tuttavia, si è ancora lontani dall'appropriatezza. Per quel che riguarda l'inizio della terapia, per esempio, in Italia l'insulina basale viene proposta, in media, quando l'emoglobina glicata è a 8,8 e dopo quasi 2 anni di inadeguato controllo metabolico; e le cose non vanno meglio quando si debba decidere l'introduzione di un analogo rapido. Inoltre, dai dati della letteratura internazionale emerge che il 30% dei pazienti in trattamento insulinico non è adeguatamente controllato, dato confermato anche dagli annali AMD che mostrano come circa un quarto dei pazienti in trattamento insulinico abbia un'emoglobina glicata superiore a 9. Una delle ragioni è da ricercare nella non aderenza, osservata nel 19-46% dei pazienti in trattamento insulinico.

I due aspetti che più condizionano l'aderenza al trattamento insulinico nei pazienti con DMT2 sono la dose totale (più alta è la dose e minore è l'aderenza) e il numero di dosi, per cui più iniezioni vengono prescritte, più complicato è lo schema terapeutico e maggiore è la probabilità di una scarsa aderenza. Un'inadeguata gestione della terapia insulinica è inoltre riconducibile alla necessità di somministrare la terapia a certi orari. In questo campo un ruolo importante è svolto dall'educazione e dall'automonitoraggio. Più di uno studio ha documentato come la gestione diretta da parte del paziente consenta di ottenere risultati migliori o uguali a quelli conseguiti dal medico in termini di controllo della glicemia, senza significative differenze per quanto riguarda gli episodi di ipoglicemia<sup>6,7</sup>.

Uno studio condotto in Italia, l'ELEONOR<sup>8</sup>, riguardava pazienti

con DMT2 messi in terapia insulinica basale con insulina glargine e l'eventuale successiva aggiunta di un analogo rapido (insulina glulisina). Se nell'arco di 8-16 settimane non veniva raggiunto il target glicemico, esso prevedeva che la titolazione venisse effettuata mediante l'autocontrollo classico o con il supporto della telemedicina. Lo studio mostra come sia l'introduzione di insulina glargine, sia il passaggio a uno schema basal-plus con glulisina migliorino significativamente il controllo glicemico senza differenze fra le due modalità di monitoraggio, né in termini di emoglobina glicata, né di glicemia a digiuno, né di episodi ipoglicemici. Un altro dato interessante è relativo alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine dimostrata con insulina glargine grazie allo studio ORIGIN (Fig. 2)<sup>9</sup>.

In merito all'appropriatezza della terapia insulinica, un altro aspetto da tenere presente è relativo ai farmaci biosimilari. Allo scadere del brevetto dei farmaci biotecnologici diviene possibile la produzione dei biosimilari, analogamente a quanto avviene per i farmaci di sintesi con i generici. Fra generici e biosimilari vi sono però notevoli differenze, sia per le caratteristiche, sia per le modalità di immissione in commercio, riconducibili al fatto che il farmaco biotecnologico è una molecola dalla struttura complessa la cui attività dipende, oltre che dalla struttura, anche dalle tecniche di produzione che sono molto complesse e che ne condizionano la qualità. Di conseguenza, mentre nel caso dei farmaci di sintesi il generico è bioequivalente al prodotto di riferimento, ed è perciò interscambiabile purché contenga la stessa quantità



**Figura 2.** Incidenza di eventi nello studio ORIGIN (da ORIGIN, 2012, adattata) <sup>9</sup>.

e qualità di principio attivo, lo stesso non vale nel caso dei biosimilari. Essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti da quelli dell'originatore, infatti, non possono essere identici ma simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza e la loro immissione in commercio dipende da studi di comparabilità verso il prodotto di riferimento. Si tratta di una situazione che merita una valutazione a parte tanto che la Società Italiana di Farmacologia

(SIF) ha prodotto sull'argomento un position paper <sup>10</sup> che distingue i farmaci biotecnologici e i biosimilari in farmaci di prima e di seconda generazione. Per quelli di prima generazione, i più vecchi (eritropoietina, vaccini, ormone della crescita e fattori di crescita) esistono già da prima dei biosimilari; quelli di secondo tipo sono più recenti (insuline ricombinanti, anticorpi monoclonali e proteine recettoriali di fusione) e i loro biosimilari cominciano ad

**Figura 3.**

Lo scenario dei biosimilari.

apparire adesso. La SIF sottolinea che la sovrapposibilità regolatoria che consente l'approvazione del biosimilare non può essere traslata in sovrapposibilità clinica, che deve essere documentata da studi nella vita reale. I dati sono oggi sufficienti per affermare la sovrapposibilità clinica nel caso dei biosimilari di primo tipo; viceversa, nel caso dei nuovi biosimilari la SIF sottolinea come siano necessari altri dati e un monitoraggio intensivo prima di poterli considerare sovrapposibili anche dal punto di vista clinico. A tale proposito la UK Diabetes ha recentemente prodotto un position statement sull'argomento in cui si afferma che i pazienti adeguatamente controllati dalla terapia non dovrebbero passare a un'insulina biosimilare<sup>11</sup>. Nel caso in cui il medico, sulla base delle sue conoscenze, decida di assumersi la responsabilità di uno switch, il documento sottolinea la necessità di un più stretto monitoraggio della glicemia, non potendosi escludere differenze di efficacia più o meno piccole (Fig. 3).

Per garantire la qualità della cura è dunque importante fare la scelta giusta, che significa selezionare l'insulina giusta, somministrarla con uno schema adeguato che privilegi la semplicità, alla dose giusta che consenta di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie e l'effetto sul peso. In un contesto di appropriatezza sono poi importanti la frequenza dei contatti fra operatore sanitario e paziente, la sua educazione, l'autogestione, la titolazione e, ovviamente, i costi.

## La terapia basata sulla "fenotipizzazione" del soggetto diabetico. Il suo ruolo nell'introduzione del GLP1-RA e dell'insulina basale

La fenotipizzazione del paziente diabetico si fonda su un razionale clinico che prende in considerazione parametri come età e aspettativa di vita, durata del diabete, peso, presenza di pregresse complicanze micro- o macrovascolari, rischio di ipoglicemie e

il loro impatto sulla vita e sulle attività del paziente, pattern delle iperglicemie (a digiuno o postprandiali) e variabilità glicemica. Andrebbero inoltre considerati anche altri elementi (risorse a disposizione e sistema di supporto) o il verificarsi di situazioni particolari (gravidanza, ospedalizzazione e palliazione). A questo si aggiunge un razionale pratico: dopo l'intervento sullo stile di vita, il farmaco di prima scelta è senza dubbio la metformina; nel momento in cui la metformina non è più sufficiente da sola si pone il problema della scelta del farmaco da associare. In questo caso non è possibile ricorrere a un approccio basato sull'evidenza, si possono comunque considerare la differente efficacia di determinati farmaci in relazione ai diversi livelli di HbA<sub>1c</sub> e i loro effetti complessivi, relativamente alla sicurezza e alla tollerabilità (effetti cardiovascolari, sul peso e così via). Bisogna poi tenere conto degli aspetti fisiopatologici, in particolare del diverso contributo relativo della glicemia basale e di quella post-prandiale in rapporto al diverso livello di controllo glicemico: quando il paziente è più vicino al target, la componente post-prandiale assume un ruolo preponderante, mentre il contributo della basale aumenta con la riduzione del compenso glicemico<sup>12</sup>. Ciò è importante in relazione alla disponibilità di farmaci con efficacia diversa nei confronti dell'una o dell'altra componente dell'iperglicemia, cosa che rende possibile un approccio personalizzato volto a correggere l'alterazione glicemica prevalente. Particolarmente interessanti in tal senso sono gli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA) e le differenze dell'effetto terapeutico esistenti fra long- e short-acting. Mentre i primi agiscono prevalentemente sull'iperglicemia basale e mista, i secondi trovano un razionale di impiego nei pazienti a prevalente fenotipo post-prandiale (più probabile in una fase relativamente iniziale della malattia) in considerazione del loro effetto sulla motilità gastrica che si traduce in una riduzione dell'assorbimento di glucosio e in una riduzione del glucagone e dell'insulina postprandiali (Tab. I). La loro introduzione può essere proposta al fallimento della metformina, con cui possono essere vantaggiosamente associati considerando che quest'ultima ha un'azione prevalente sulla glicemia complessiva e sul-

**Tabella I.** Agonisti del recettore del GLP-1 short- e long-acting (da Meier, 2012, mod.)<sup>13</sup>.

PARAMETRI	AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP1 SHORT-ACTING	AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP1 LONG-ACTING
Composti	Exenatide Lixisenatide	Albiglutide Dulaglutide Exenatide-LAR Liraglutide
Half-life	2-5 h	12 h-parecchi giorni
<b>Effetti</b>		
Livelli di glucosio nel sangue a digiuno	Riduzione modesta	Forte riduzione
Iperglicemia post-prandiale	Forte riduzione	Riduzione modesta
Secrezione di insulina a digiuno	Riduzione modesta	Forte riduzione
Secrezione di insulina post-prandiale	Riduzione	Riduzione modesta
Secrezione di glucagone	Riduzione	Riduzione
Velocità di svuotamento gastrico	Riduzione	No effetti
Pressione del sangue	Riduzione	Riduzione
Frequenza cardiaca	Nessun effetto o piccolo aumento (0-2 bpm)	Incremento moderato (2-5 bpm)
Riduzione del peso corporeo	1-5 kg	2-5 kg
Nausea	20-50%, si attenua lentamente (da settimane a molti mesi)	20-40%, si attenua velocemente (~4-8 settimane)

GLP1: *glucagon-like peptide 1*; LAR: *long-acting release*.

la glicemia a digiuno. L'uso precoce dei GLP-1 RA short-acting trova un razionale anche nell'osservazione che i diabetici, all'inizio della malattia, presentano un'accelerazione patologica dello svuotamento gastrico e che nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio o con alterata glicemia a digiuno la glucagonemia è più alta rispetto ai soggetti sani. Appare logico perciò ricorrere a un farmaco capace di rallentare lo svuotamento gastrico e di ridurre i livelli di glucagone. Vi è infine la possibilità, per il momento dimostrata solo nell'animale giovane, che i GLP1-RA proteggano la beta cellula.

Un'altra opzione terapeutica prevista dalle ultime linee guida al fallimento della metformina è rappresentata dal ricorso all'insulina basale. Un contributo rilevante è venuto dai suoi analoghi che hanno permesso di migliorare il problema delle ipoglicemie. Il modo più conveniente per iniziare un regime insulinico è ricorrere a un'insulina basale come insulina glargine da sola, in aggiunta a metformina ed eventualmente a un secondo antidiabetico orale. In effetti l'insulina basale è oggi presente nelle linee guida di tutte le società scientifiche a eccezione di quelle del NICE britannico

**Tabella II.** GLP1-RA short-acting in aggiunta alla terapia basale. Effetti previsti.

Miglioramento di HbA <sub>1c</sub>
Miglioramento della glicemia post-prandiale
Riduzione del peso corporeo
Tendenza verso una riduzione delle dosi di insulina basale

in cui è però forte l'attenzione ai costi. Per quanto riguarda la situazione nel mondo reale, in Italia il 27% dei pazienti con DMT2 utilizza insulina. Spesso tuttavia, l'inizio della terapia è ritardato, scelta che mina l'appropriatezza della prescrizione. Dati statunitensi, per altro analoghi a quelli italiani, indicano che la decisione di iniziare la terapia viene presa per livelli di emoglobina glicata di 8,8, nonostante si sappia che la terapia insulinica è in grado di offrire una serie di benefici in termini di conseguimento del target, ristoro delle beta-cellule, miglioramento della qualità di vita ed effetto favorevole sulle complicanze macrovascolari.

## Appropriatezza e personalizzazione nel paziente in trattamento con insulina basale: quando introdurre un GLP1-RA o un analogo rapido dell'insulina

Il miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub>, la riduzione del peso corporeo e una tendenza alla riduzione delle dosi dell'insulina basale sono i vantaggi, documentati da numerosi trial clinici, derivanti dall'aggiunta alla terapia basale di un GLP1-RA short-acting<sup>14 15</sup> (Tab. II). Si tratta di studi in cui è stato utilizzato quasi esclusivamente lixisenatide, la molecola più studiata in associazione all'insulina basale. In effetti la scelta di un GLP1-RA short-acting appare la più razionale, dato il suo maggior effetto sulla glicemia post-prandiale e il minor effetto su quella a digiuno rispetto ai GLP-1-RA long-acting. Queste caratteristiche sono state documentate

**Tabella III.** Quale potrebbe essere il fenotipo di paziente per la terapia di combinazione di un GLP1-RA short-acting con insulina basale e quando preferire tale terapia alla terapia multi-iniettiva basal-plus o basal-bolus? Ipotesi di fenotipizzazione del paziente diabetico per l'avvio alla terapia con insulina basale con GLP1-RA o alla terapia insulinica multi-iniettiva (da Giorgino et al., 2014, mod.)<sup>18</sup>.

	INSULINA BASALE + GLP1-RA	TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA (BASAL-BOLUS O BASAL-PLUS)
Peso corporeo	Sovrappeso/obeso (BMI $\geq$ 28 kg/m <sup>2</sup> )	Normopeso/sovrappeso (BMI < 28 kg/m <sup>2</sup> )
Durata di malattia	Relativamente breve (< 10 anni)	Relativamente lunga (> 10 anni)
Controllo metabolico	Più vicino a target (HbA <sub>1c</sub> < 8-8,5%)	Lontano dal target (HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 8-8,5%)
Funzione residua beta-cellulare	Conservata (C-peptide $\geq$ 0,6-0,8 ng/ml)	Ridotta (C-peptide < 0,6-0,8 ng/ml)

sia per exenatide, in confronto con la sua formulazione settimanale<sup>16</sup>, sia per lixisenatide rispetto a liraglutide<sup>17</sup>, a conferma che molecole con lo stesso meccanismo d'azione, ma con cinetica diversa, hanno effetti diversi. Le maggiori concentrazioni di farmaco ottenute con lixisenatide rendono ragione sia del maggior effetto sulla glicemia nelle prime ore dopo la somministrazione, sia della capacità di preservare, evitando fenomeni di tachiflasi, l'effetto sullo svuotamento gastrico, importante nel controllo della glicemia post-prandiale.

Teoricamente tutti i pazienti nei quali sia fallita la terapia con insulina basale sono candidabili al trattamento con un GLP1-RA, con l'unica eccezione di quelli in cui non si desideri una perdita di peso. Rispetto all'analogo rapido dell'insulina, l'introduzione in prima battuta di un GLP1-RA dovrebbe avere diversi vantaggi: a fronte di un'attesa analoga riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e probabilmente di analoghe o poco inferiori riduzioni dell'iperglicemia post-prandiale, si ha il vantaggio della perdita di peso e dalla minore incidenza di ipoglicemie; altri vantaggi sono riconducibili alla maggior flessibilità dello stile di vita e alla minore necessità di un automonitoraggio intensificato della glicemia. Si tratta tuttavia di un'opzione solo di recente non praticabile in Italia dove, come noto, l'AIFA aveva deciso che l'associazione di un GLP1-RA con un'insulina basale poteva essere prescritta solo a carico del paziente, cosa difficilmente sostenibile per una malattia come il DMT2. Si trattava di una scelta probabilmente dettata dal maggior costo del farmaco, senza considerare che l'aggravio economico viene compensato dal minor numero di ipoglicemie indotte dai GLP1-RA, dalla minor necessità di automonitoraggio e dalla seppur modesta riduzione delle dosi di insulina glargine.

L'alternativa che si pone all'introduzione di un GLP1-RA short-acting in aggiunta all'insulina basale, è rappresentata dall'intensificazione della terapia insulinica con l'introduzione di un analogo rapido dell'insulina a un pasto, secondo lo schema basal-plus che, in accordo con i criteri raccomandati dalle linee guida<sup>3</sup>, risulta sicuramente meno complicato di quello basal-bolus. La scelta fra un GLP1-RA short-acting o di un analogo rapido dell'insulina dovrebbe essere fatta sulla base della definizione del fenotipo del paziente. Gli elementi da considerare sono: il peso, la durata di malattia, il controllo metabolico e la funzione beta-cellulare. Nei pazienti in sovrappeso sembra più ragionevole l'uso di un GLP1-RA, che è preferibile anche nei pazienti con durata di malattia più breve (inferiore a 10 anni). Nel paziente

con HbA<sub>1c</sub> più compromessa (> 8,5%) può forse giovare di più di un'insulina prandiale, così come una ridotta funzione residua delle beta-cellule (peptide C < 0,6-0,8) rende preferibile l'utilizzo dell'insulina (Tab. III). Altri fattori da considerare nella definizione del paziente includono il rischio di ipoglicemia, la capacità del paziente di fare calcoli e la somministrazione in relazione all'andamento glicemico, difficoltà che possono essere tuttavia superate con una buona educazione del paziente stesso.

Per quanto riguarda la scelta dell'insulina non sembrano esistere differenze di farmacocinetica o di farmacodinamica fra i tre analoghi rapidi (insulina lispro, aspart e glulisina) in commercio in Italia, a eccezione di un'insorgenza di effetto leggermente più rapida nei pazienti obesi con DMT2 trattati con glulisina. Lo schema basal-plus con insulina glulisina è supportato da una vasta mole di evidenze cliniche<sup>19-21</sup> da cui risulta che, oltre a non essere troppo aggressivo, comporta un basso rischio di ipoglicemie, consente un miglioramento significativo del controllo glicemico, è efficace indipendentemente dal fatto che sia somministrato a colazione o al pasto principale, ha uno schema di auto titolazione semplice, ha un'efficacia sovrapponibile all'insulina premiscelata ma con minor numero di ipoglicemie<sup>5</sup> e migliora tutti i domini del questionario SF36 per la qualità della vita e della soddisfazione per il trattamento.

In un approccio che privilegi appropriatezza e personalizzazione della cura, un ruolo da protagonista è ovviamente giocato dal paziente e dalla sua capacità di effettuare l'autocontrollo glicemico, inteso come un intervento strutturato all'interno di un percorso più complesso di educazione terapeutica. L'automonitoraggio fornisce un feed-back immediato e ha il potenziale di coinvolgere attivamente le persone con diabete nel controllo della loro malattia grazie a un miglioramento delle capacità di risolvere problemi e di prendere decisioni. L'empowerment del paziente va costruito costantemente, giorno dopo giorno, e l'educazione terapeutica deve accompagnare il paziente nella storia naturale della sua malattia. È però necessario tracciare i percorsi di educazione terapeutica. Ciò può essere realizzato grazie a un modulo educativo all'interno della cartella clinica elettronica che rappresenta un percorso in cui, partendo dalla diagnosi educativa, si definisce un contratto che individui il metodo e fissi un programma di appuntamenti, per concludersi con la valutazione del percorso seguito. La diagnosi educativa consente di caratterizzare il paziente e di capire come approc-

ciarlo. Obiettivo è rendere il paziente responsabile della valutazione del risultato. Anche la possibilità che viene offerta dal software MyStar Connect di scaricare dati consente di acquisire informazioni, di confrontarsi con il paziente, di verificarne l'aderenza, di individuare il pattern glicemico e definire azioni preventive e correttive quali variazioni della posologia, del timing, del farmaco e dello stile di vita. Un altro vantaggio della cartella clinica informatizzata è quello di semplificare il recupero di informazioni statistiche che possono consentire di selezionare in modo rapido determinati fenotipi. È il caso, per esempio, dell'identificazione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare o del fenotipo glicemico, la cui conoscenza è oggi utile in considerazione della larga disponibilità dei farmaci fra cui scegliere in funzione del prevalere dell'iperglicemia a digiuno o di quella post-prandiale. Analogamente, la raccolta statistica di alcuni parametri potrebbe consentire di individuare altri fenotipi clinici che, come si è visto, possono per esempio guidare nella scelta fra un GLP1-RA piuttosto che di un analogo rapido in aggiunta alla terapia insulinica basale (Tab. III).

## Bibliografia

- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2007;357:1716.
- Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. *Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial*. Lancet 2008;371:1073-84.
- Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions*. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S4.
- Owens DR, Traylor L, Dain MP, et al. *Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials*. Diabetes Res Clin Pract 2014;106:264-74.
- Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, et al. *Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections*. Diabetes Obes Metab 2014;16:396-402.
- Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al. *Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA<sub>1c</sub> on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial*. Diabetes Care 2006;29:1-8.
- Harris SB, Yale JF, Berard L, et al. *Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial*. Diabetes Care 2014;37:604-10.
- Del Prato S, Nicolucci A, Lovagnini-Scher AC, et al. *Telecare Provides comparable efficacy to conventional self-monitored blood glucose in patients with type 2 diabetes titrating one injection of insulin glulisine-the ELEONOR study*. Diabetes Technol Ther 2012;14:175-82.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med 2012;367:319-28.
- [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_docs.php](http://www.sifweb.org/docs/sif_docs.php)
- <http://www.diabetes.org.uk/Biosimilar-insulins>
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and post-prandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42.
- Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1)*. Diabetes Care 2013;36:2497-503.
- Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L)*. Diabetes Care 2013;36:2489-96.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. *Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study*. Lancet 2008;372:1240-50.
- Kapitza C, Forst T, Coester H-V, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-9.
- Giorgino F, Baroni MG, Boemi M, et al. *Gli agonisti del recettore del GLP-1 nella terapia del diabete di tipo 2. Focus sulla terapia di associazione con insulina basale*. Il Diabete 2014;26:65-80.
- Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, et al. *Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study*. Diabetes Obes Metab 2011;13:1020-7.
- Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. *A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure*. Endocr Pract 2011;17:395-403.
- Harris SB, Yale JF, Berard L, et al. *Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial*. Diabetes Care 2014;37:604-10.

## Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva

### Parte 3 – L'acido urico: un'amicizia finita male

#### Riassunto

L'acido urico è generalmente considerato un inutile, anzi nocivo scarto finale del metabolismo purinico. Oltre a precipitare a livello articolare provocando l'artropatia infiammatoria caratteristica della gotta, l'acido urico è chiamata in causa come fattore di rischio per danno renale, ipertensione, insulinoresistenza, obesità, diabete e coronaropatie. L'iperuricemia è un problema tipico dell'uomo (e delle grandi scimmie) perché in tutti gli altri mammiferi è presente l'uricasa, un enzima in grado di trasformare l'acido urico in un composto (l'allantoina) assai più solubile e più facilmente eliminabile dall'organismo. Se però l'acido urico è solo un pericoloso scarto metabolico appare strano che il processo evolutivo nelle grandi scimmie ominoidi abbia favorito il progressivo silenziamento del gene che codificava l'uricasa determinando un considerevole aumento dei livelli di acido urico nel sangue. Sembra anche strano che i reni si preoccupino di riassorbire gran parte dell'acido urico filtrato a livello glomerulare attraverso un complesso sistema di trasportatori. Generalmente "in biologia nulla ha un senso se non alla luce dell'evoluzione" e pertanto c'è da chiedersi quali vantaggi evolutivi abbia potuto conferire alle grandi scimmie e all'uomo la presenza di più elevati livelli di acido urico in circolo. Nel tentativo di fornire risposte plausibili abbiamo contestualizzato ogni valutazione al momento geologico, evolutivo e climatico in cui i fatti si sono verificati. In un periodo caratterizzato da radicali e drammatiche variazioni geo-climatiche l'aumento dei livelli di acido urico nel sangue potrebbe aver conferito importanti vantaggi evolutivi. Oggi, dopo milioni di anni stili di vita e abitudini "moderne" sono entrati in conflitto con il nostro genotipo ancestrale determinando ancora una volta quel disadattamento evolutivo che viene indicato come "collisione evolutiva" (*evolutionary mismatch*) in grado di trasformare un vecchio amico (l'acido urico) in una minaccia.

#### Il metabolismo purinico e il "silenziamento" dell'uricasa nell'uomo

Negli uccelli e in molti rettili (organismi uricotelici) l'acido urico rappresenta il prodotto finale del metabolismo purinico (e azotato) (Fig. 1) e viene eliminato attraverso la cloaca in forma pressoché solida. Negli altri animali invece l'acido urico viene trasformato dall'uricasa in allantoina, estremamente più solubile. Nei mammiferi viene poi trasformato in urea (organismi ureotelici) mentre in molti pesci e nei molluschi viene trasformato in ammoniaca (organismi ammoniotelici). L'uomo e le grandi scimmie nell'uomo sono gli unici mammiferi privi dell'uricasa (pertanto sono anch'essi uricotelici) ed eliminano dall'organismo direttamente acido urico attraverso le urine.

Nell'uomo al pH di 7,4 e alla temperatura di 37°C del sangue circolante la saturazione dell'acido urico è intorno a 6,8 mg/dl, il che ha indotto a fissare nell'uomo il limite "convenzionale" per la diagnosi di iperuricemia a 7 mg/dl (sebbene negli ultimi tempi questo limite sia stato rivisto al ribasso). La solubilità si riduce drasticamente sia per abbassamento del pH come avviene nelle vie urinarie (5,3 mg/dl al pH 5,7) sia per abbassamento della temperatura come avviene nelle dita o dei padiglioni auricolari (4,5 mg/dl a 30°C). Numerose altre variabili influenzano la solubilità dell'acido urico nei liquidi biologici spiegandone la mancata precipi-

Franco Gregorio<sup>1</sup>  
Maurizio Sudano<sup>2</sup>  
Daniele Gregorio<sup>3</sup>  
Nicoletta Musacchio<sup>4</sup>

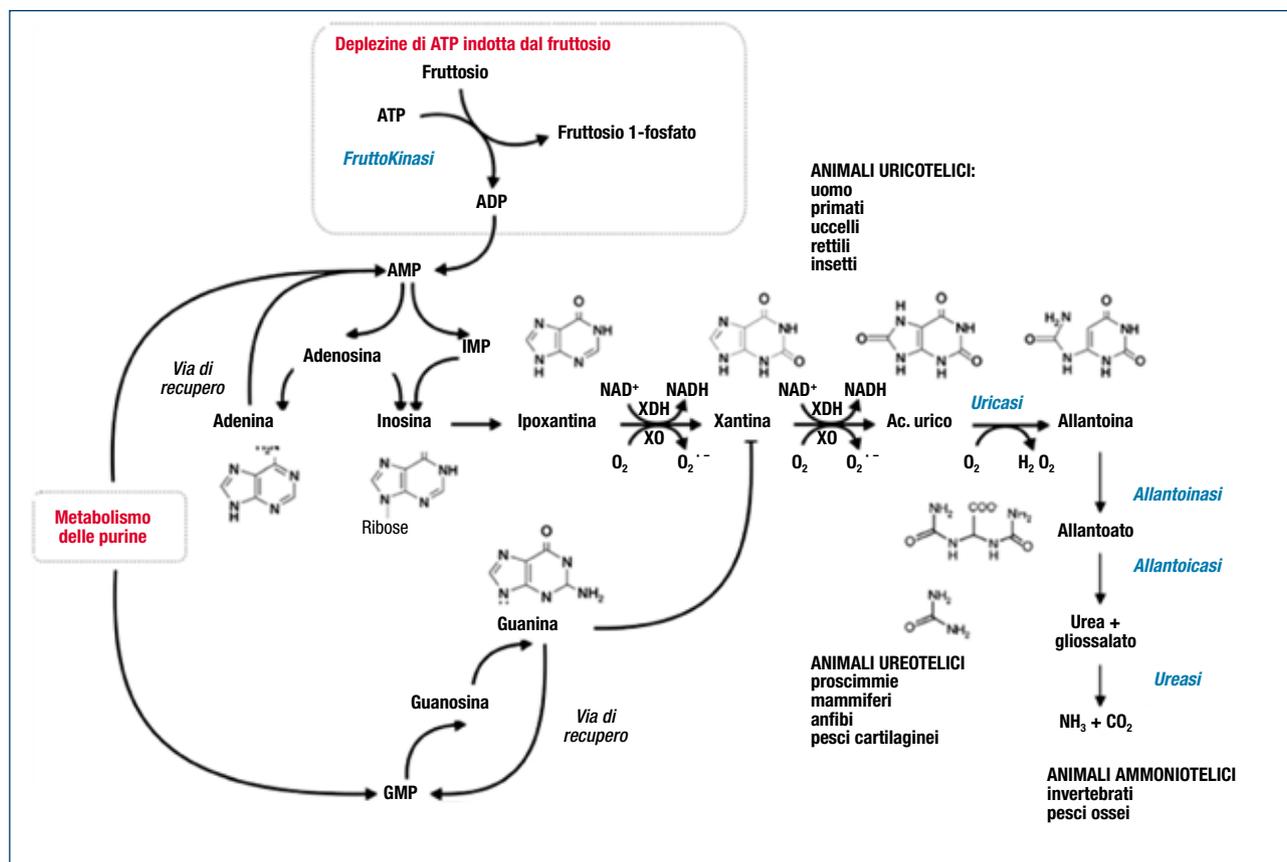
<sup>1</sup> UOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, Ospedale "E. Profili" Fabriano (AN), ASUR Marche, AV2; <sup>2</sup> Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Urbino, ASUR Marche, AV1; <sup>3</sup> Laurea in Scienze Tecniche Psicologiche dei Processi Mentali, Università di Perugia; <sup>4</sup> Responsabile UOS Cure Croniche e Diabetologia Territoriale, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

#### PAROLE CHIAVE

Acido urico • Uricasi • Fruttosio • Evoluzione Homo

#### CORRISPONDENZA

FRANCO GREGORIO  
franco.gregorio@sanita.marche.it



**Figura 1.** Metabolismo delle purine negli animali e nell'uomo.

tazione talvolta osservata anche per concentrazioni elevatissime. Altre variabili importanti sono l'età e il sesso. I livelli di acido urico sono infatti costantemente inferiori nei bambini (di circa 3 mg/dl) e nelle donne in età fertile (di 1-2 mg/dl) confermando antiche osservazioni di Ippocrate (V secolo a.C.) il quale, nei suoi aforismi sulla gotta, aveva sostenuto che “gli eunuchi non si ammalano di gotta né divengono calvi”, “la donna non si ammala prima della menopausa” e “i fanciulli *ante usum veneris*”.

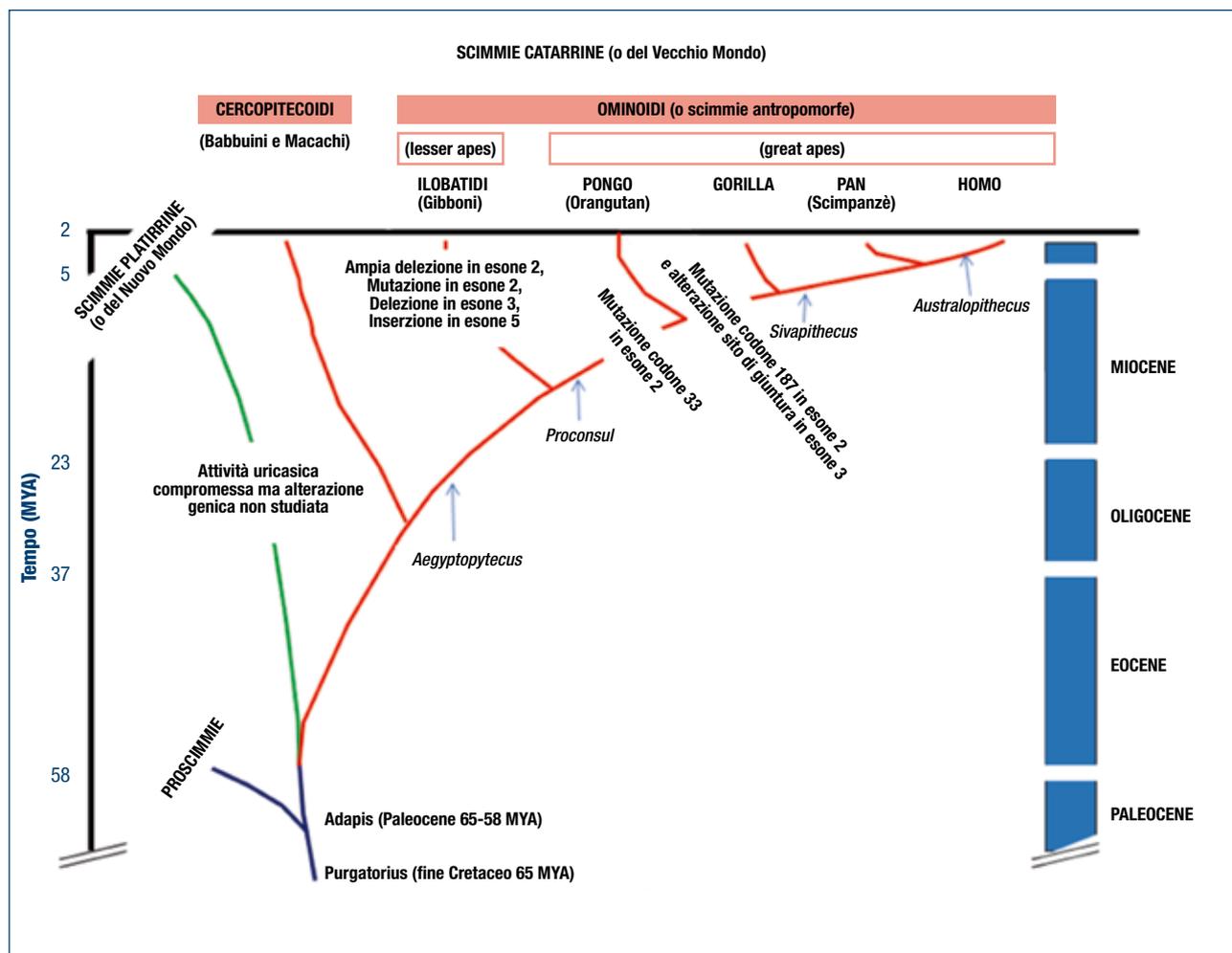
Le concentrazioni medie di acido urico nel sangue variano a seconda dei paesi e delle popolazioni ma presentano un progressivo incremento un po' dovunque nel mondo. Al pari di altre “patologie del benessere”, oggi l'iperuricemia è un problema sempre più diffuso nei paesi industrializzati (in Italia è passata dall'8,5% del 2005 all'11,9% del 2009) <sup>1</sup> e l'incremento risulta particolarmente evidente proprio in quei paesi e presso quelle popolazioni dove un tempo era una patologia quasi sconosciuta come fra i Maori, i Micronesiani o gli abitanti delle Seychelles dove nei maschi ha raggiunto prevalenze elevatissime. Di particolare interesse il caso dei Maori. Sebbene particolarmente predisposti all'iperuricemia per un difetto nel riassorbimento renale di acido urico <sup>2</sup> non hanno mai sofferto di gotta prima del 18° secolo <sup>3</sup>. Tutto ciò non è senza conseguenze dal momento che numerosi lavori hanno documentato la relazione esistente fra iperuricemia e mortalità totale e cardiovascolare <sup>4-7</sup>, scompenso cardiaco <sup>8</sup>,

stroke ischemico ed emorragico <sup>9,10</sup> e danno renale <sup>11-13</sup> in genere con un andamento concentrazione-dipendente <sup>14</sup>. Esistono comunque altri dati che negano il ruolo causale dell'acido urico in queste patologie conferendogli il semplice ruolo di innocente bystander e in alcuni casi anche un ruolo protettivo <sup>15-21</sup>.

Inoltre è importante sottolineare che in molti di questi studi la relazione fra livelli di acido urico e mortalità totale, eventi cardiovascolari <sup>4</sup> e danno renale <sup>11</sup> ha un andamento a J e l'aumento del rischio si manifestano per livelli di uricemia compresi fra i 4,5 e i 6 mg/dl nei maschi e fra i 3 e i 5 mg/dl nelle donne, cioè entro un range di valori considerato “normale” ma che invece evidentemente normale non è. È altrettanto importante sottolineare che l'andamento a J (caratteristico tutti i parametri biologici, dalla glicemia alla pressione, dalla colesterolemia all'indice di massa corporea, BMI) implica un effetto neutro/protettivo alle concentrazioni più basse indicando quindi che l'acido urico non può essere considerato semplicemente un lesivo prodotto di scarto ma deve avere (o aver avuto) un suo qualche ruolo benefico.

D'altra parte se l'acido urico fosse solamente un pericoloso catabolita tossico non si spiegherebbe quale vantaggio evolutivistico potrebbe mai essere derivato all'uomo e alle grandi scimmie dalla perdita dell'attività dell'uricasi. Infatti in tutti gli altri mammiferi, in cui è presente un'elevata attività uricasica, i livelli di acido urico in circolo risultano generalmente inferiori a 0,5-1 mg/





**Figura 3.** Cladogramma dell'inattivazione dell'uricasi nelle grandi scimmie e nell'uomo. È indicato il distacco evolutivo delle scimmie Platirrine del Nuovo Mondo, la cui storia evolutiva è ferma praticamente al Miocene, dalle Catarrine da cui ha avuto origine la linea evolutiva delle grandi scimmie e successivamente degli ominidi.

ciò sembra indicare che il processo di progressiva inattivazione dell'uricasi nelle scimmie sia ancora in corso e fa pensare che il processo di inattivazione dell'enzima nelle grandi scimmie e nell'uomo si sia verificato in modo lento e graduale consentendo un processo di adattamento. Infatti il blocco improvviso dell'attività uricasica nei mammiferi che ne sono provvisti non risulta vantaggioso ma letale<sup>26</sup>.

Certamente nei primati il gene che codifica l'uricasi risulta particolarmente suscettibili a mutazioni che lo silenziano. Ciò però non spiega il motivo per cui la selezione naturale abbia preferito "risparmiare" i soggetti con livelli aumentati di acido urico "sacrificando" gli altri. Perciò, ricordando che "nothing in biology makes sense, except in the light of evolution"<sup>27</sup>, la pressione selettiva a favore di individui privi di attività uricasica deve aver conferito un qualche vantaggio evolutivo alle grandi scimmie.

Però, per interpretare i possibili vantaggi evolutivi, dobbiamo "attualizzare" il fenomeno nell'epoca geologica in cui esso si è verificato. Da ciò deriva immediatamente una prima considerazione:

i livelli biologicamente "normali", potremmo dire "darwiniani" di acido urico sono quelli riscontrati in tribù primitive, come gli Yanomano del Sud Venezuela, livelli intorno ai 3 mg/dl<sup>28</sup> che sono simili a quelli determinati nelle grandi scimmie e largamente inferiori a quelli che oggi consideriamo "normali" nei paesi industrializzati.

Tenendo sempre in mente questa fondamentale premessa, valutiamo quali siano i possibili vantaggi che l'acido urico potrebbe aver conferito alle scimmie (e segnatamente le grandi scimmie) e all'uomo rendendoli i "primi" (appunto primati) fra tutti i mammiferi. Le varie ipotesi via via avanzate in letteratura non si escludono necessariamente a vicenda.

### L'ipotesi antiossidante

Questa ipotesi sposta l'inizio della storia indietro di qualche decina di milioni di anni, collocandola dopo il distacco delle scimmie dalle proscimmie verificatosi circa 50 MYA. Infatti, a differenza di

gran parte dei pesci, degli anfibi, dei vertebrati terrestri e delle stesse proscimmie, i primati sono fra i pochi animali a non essere in grado di sintetizzare l'acido ascorbico (insieme alla cavia, alcuni pipistrelli della frutta e qualche specie di pesce). Pertanto il "silenzamento" della L-glucolattone ossidasi, l'enzima chiave della via biosintetica che conduce alla sintesi dell'acido ascorbico dal glucosio, deve essere avvenuto durante l'Eocene Medio (55-40 MYA). Alcuni Autori ipotizzano anche in questo caso possibili vantaggi evolutivi derivanti dal blocco della sintesi endogena di acido ascorbico<sup>29</sup>. Sta di fatto che tale blocco ha determinato la necessità per tutti i primati di assumere costantemente acido ascorbico con la dieta. Per antropoidi arboricoli ciò non doveva rappresentare un problema: durante tutto l'Eocene e il successivo Oligocene era impossibile che si potesse determinare un deficit di ascorbato poiché i nostri progenitori vivevano in lussureggianti foreste umide e avevano un'ampia disponibilità di frutta che garantiva loro un costante apporto di acido ascorbico rendendo inoffensiva la mutazione. Inoltre in queste condizioni nutrizionali la contemporanea disponibilità di fruttosio e vitamina C permetteva a quest'ultima di contrastare l'azione lipido-sintetizzatrice del fruttosio (vedi oltre). Per converso il fruttosio inibisce la sintesi di acido ascorbico nei mammiferi in grado di sintetizzarlo<sup>30</sup>. *A latere* è importante sottolineare che una tale dieta determinava anche una introduzione di sodio limitatissima e valutabile intorno a 0,6 g di NaCl /die). Durante il Primo Miocene (23-18 MYA) le grandi scimmie avevano raggiunto un'enorme espansione soprattutto in Europa e nell'Africa Orientale, con oltre cento specie documentate. Nel Miocene Medio (18-8 MYA) si determinarono progressivi e radicali cambiamenti climatici che determinarono un drastico abbassamento delle temperature (la media termica scese di circa 7°C), resero l'ambiente più secco, sottoposero il clima a spiccate variazioni stagionali prima assai più sfumate e causarono la trasformazione dell'habitat da foresta a prateria/savana (in alcune aree fino a deserto) in un processo che è continuato anche durante in successivo Pliocene e Pleistocene<sup>31-35</sup> culminando con i fenomeni glaciali. Questo fu probabilmente il principale motivo della cosiddetta "Miocene Distruption" che produsse un'estinzione di massa fra le grandi scimmie con solo poche specie (come il Sivapithecus) che riuscirono a sopravvivere. Studi di DNA molecolare inducono a ritenere che in questo periodo si verificò una profonda pressione selettiva a carico di vari determinanti genetici e caratteri somatici allo scopo di favorire l'adattamento alle mutate condizioni ambientali, più fredde e aride<sup>34,35</sup> (Fig. 4). Il "silenzamento" dell'uricasi potrebbe essere uno di questi. Infatti l'acido urico è uno dei tre più potenti anti-ossidanti presenti nei mammiferi. Nell'uomo e nelle grandi scimmie è responsabile di oltre il 60% del potere antiossidante del plasma in condizioni di elevato stress ossidativo e nei diabetici obesi insulinoresistenti rappresenta la maggiore difesa anti-ossidante disponibile<sup>22</sup>. Gli altri due anti-ossidanti sono il glutathione e, appunto, l'acido ascorbico i cui livelli sono quattro volte più elevati nei mammiferi che sintetizzano ascorbato<sup>29,36</sup>. Come considerazione "a margine" riportiamo la sottolineatura di Johnson et al. che a tale proposito rimarcano la distanza biologica esistente fra l'uomo e, ad esempio il ratto, un animale ampiamente

utilizzato nella ricerca biomedica per valutazioni da estendersi poi all'uomo<sup>29</sup>. In conclusione il "silenzamento" dell'uricasi, con il conseguente aumento dell'acido urico in circolo, potrebbe aver supplito al venir meno della disponibilità di vitamina C proteggendo l'organismo dai danni ossidativi dei radicali liberi<sup>37</sup>. Un altro meccanismo di compenso al venir meno di un adeguato apporto di vitamina C è rappresentato dallo sviluppo di un efficientissimo meccanismo di trasporto che consente il raggiungimento di livelli intracellulari di ascorbato intorno alle 2-4 mM, concentrazioni simili a quelle presenti nei mammiferi che lo sintetizzano<sup>29</sup>. In presenza di uno scarso apporto di acido ascorbico mantenere un adeguato potere anti-ossidante diventa ancor più importante in quanto la vitamina C a basse concentrazioni diviene essa stessa pro-ossidante, soprattutto in presenza di ioni metallici come Fe e Cu. In queste condizioni l'acido urico è in grado di proteggere l'acido ascorbico dall'ossidazione stabilizzando i livelli anti-ossidanti del plasma<sup>35,38,39</sup>. Quest'effetto protettivo è reciproco confermando la stretta interrelazione biologica fra i due agenti riducenti. Infatti anche l'acido urico (nel suo caso quando raggiunge concentrazioni elevate) può trasformarsi in un agente pro-ossidante<sup>19,20,40</sup> e in questa condizione l'acido ascorbico è in grado di rigenerare urato in forma ridotta<sup>41</sup>. Studi recenti hanno gettato una nuova luce sul doppio effetto pro- e anti-ossidante dell'acido urico indicando che l'acido urico è un potente antiossidante a livello extracellulare ma determina un forte stress ossidativo mitocondriale quando è trasportato all'interno delle cellule (endoteliali, muscolari lisce vasali, epatociti, adipociti, tubulari renali)<sup>42,43</sup>. Negli anziani l'effetto antiossidante dell'acido urico non solo sembra favorire la performance fisica e diminuire il grado di disabilità<sup>44</sup> ma sembra anche tradursi in un aumento densità minerale ossea e in una ridotta prevalenza di fratture vertebrali e non<sup>45</sup>.

Però è probabile che il maggior vantaggio evolutivo dell'azione anti-ossidante dell'acido urico abbia riguardato l'effetto neuroprotettivo su di una corteccia cerebrale che si andava rapidamente potenziando ed espandendo<sup>46</sup>. Infatti numerosi lavori hanno dimostrato che l'acido urico riduce la perossidazione lipidica, la formazione di specie reattive dell'ossigeno e di perossinitriti proteggendo i neuroni dagli effetti lesivi di insulti ossidativi e ischemici<sup>46-48</sup>.

Numerose osservazioni cliniche supportano il ruolo neuroprotettivo dell'acido urico. È stato osservato che la prognosi dopo stroke ischemico risulta migliore nei pazienti con livelli più alti di uricemia<sup>18,49</sup> e l'aggiunta di acido urico e.v. alla terapia standard in pazienti con stroke ischemico in fase acuta determina un miglioramento dell'outcome che sfiora la significatività statistica (sebbene non la raggiunga anche per il numero relativamente basso delle osservazioni)<sup>50</sup>. È un fatto che ridotti livelli di acido urico sono presenti nella SLA, nell'Alzheimer, nella demenza vascolare e nel Parkinson, tutte patologie correlate ad un elevato stress ossidativo<sup>51-55</sup>, è stato osservato che elevati livelli di acido urico riducono il rischio di sviluppare demenza e rallentano il declino cognitivo dell'età avanzata<sup>52</sup> ed è noto che sclerosi multipla e gotta si escludono reciprocamente<sup>51</sup>.

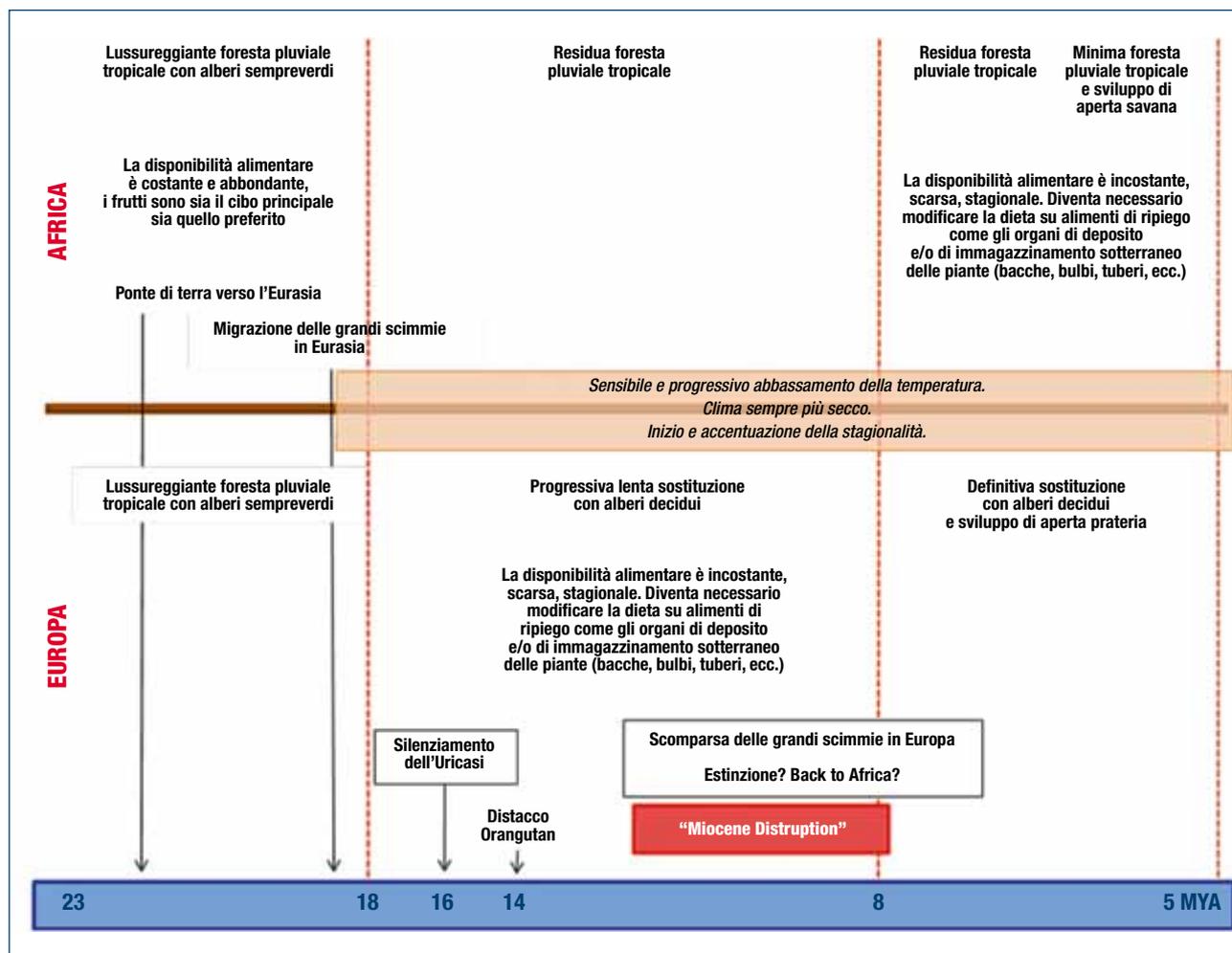


Figura 4.

La figura schematizza i principali avvenimenti verificatisi durante il Miocene: il primo Miocene durante il quale gli ominoidi sono passati dall’Africa all’Europa (fossili di Proconsul, Sivapiteco e Keniapiteco si ritrovano in entrambi i continenti), le modifiche climatiche che si sono determinate durante il Miocene medio, il periodo del silenziamento dell’uricasi e l’epoca della “Miocene Disruption”. Durante questo drammatico periodo si è verificata l’estinzione delle grandi scimmie in Europa e/o il loro parziale ritorno in Africa. Da qui in poi il gene dell’uricasi silenziato avrebbe accordato un qualche vantaggio evolutivo agli individui modificati.

### L’ipotesi neurostimolante

Rappresenta la prima, datata ipotesi sul possibile vantaggio evolutivo conferito ai primati e all’uomo dall’aumento dell’acido urico in circolo. Partendo dalla somiglianza strutturale fra l’acido urico e stimolanti corticali quali caffeina e teobromina Orowan ipotizzò che uno stimolo cerebrale cronico avesse potuto facilitare lo sviluppo intellettuale degli ominidi <sup>56</sup>. D’altra parte già Gaio Svetonio Tranquillo nel I secolo d.C. aveva definito la gotta “morbus dominorum” giacché colpiva in prevalenza personaggi importanti e famosi mentre Sydenham, che soffriva lui stesso di gotta, osservò che questa malattia colpiva più spesso “le persone sagge rispetto ai sempliciotti”. In effetti l’elenco dei gottosi geniali e potenti è lunghissimo e comprende personaggi mitologici, re, papi, scienziati e artisti. In un elenco largamente incompleto per necessaria brevità ricordiamo Priamo, re di Troia, Edipo, re

di Tebe, Achille, Alessandro Magno, Cesare Ottaviano Augusto, Carlo Magno, Lorenzo il Magnifico, Napoleone, i Borbone, Enrico VIII, papi come Pio III, Giulio II, Clemente VII, ma anche Lutero e Calvino, personaggi storici come Cronwell e Nelson, letterati come Orazio, Ovidio, Marziale, Goethe artisti come Michelangelo, Leonardo, Rubens, filosofi e scienziati come Kant, Newton, Franklin, Linnè e lo stesso Darwin <sup>57 58</sup>. Certamente le malattie dei personaggi famosi passano alla storia con più facilità di quelle della gente comune ed è anche possibile che soggetti benestanti seguissero un’alimentazione più ricca e quindi fossero più predisposti all’iperuricemia e alla gotta. Tutto ciò però non spiega perché solamente la podagra (nome che deriva da Artemide Podagra, il tempio greco in cui si recavano i gottosi per invocare la guarigione) sia stata considerata nei secoli “morbus divitum” (Celio Aureliano I secolo d.C.) e non altre “patologie del benessere” come, ad esempio, il diabete.

L'ipotesi avanzata da Orowan che considera l'acido urico come utile neuro stimolante, sebbene apparentemente fantasiosa, oltre a trovare supporto nella storia e nella storiografia della gotta, ha trovato sostegno negli anni in tutta una serie di osservazioni cliniche. Per esempio è stato osservato che la somministrazione di acido glutammico (impiegato nella produzione endogena di acido urico) migliora le funzioni cognitive di soggetti con ritardo mentale<sup>59</sup>. Inoltre nei primi anni '80 uno studio effettuato sugli appartenenti al MENSA (un'associazione che raccoglie individui con elevato QI) riportò una prevalenza di iperuricemia e gotta superiore a quella della popolazione generale e la sua insorgenza ad un'età più giovanile<sup>60</sup>. Sebbene non manchino segnalazioni contrarie<sup>61</sup>, queste valutazioni hanno trovato successive conferme in valutazioni condotte sia in età pediatrica<sup>62</sup> sia in studi su gemelli<sup>63</sup> e sono stati recentemente supportati da un lavoro effettuato su studenti universitari di medicina che ha documentato la presenza di una correlazione altamente significativa fra i livelli circolanti di acido urico e i valori di QI<sup>64</sup>. L'effetto neuro stimolante è ulteriormente confermato dalla documentata riduzione dell'acido urico – e dell'acido ascorbico<sup>65</sup> – nei pazienti depressi e dal suo successivo incremento in corso di trattamenti con farmaci antidepressivi<sup>66,67</sup>.

Di particolare interesse un recente studio in cui si evidenzia che in soggetti con livelli più alti di acido urico si osserva una maggiore impulsività con maggiore curiosità e accentuata spinta alla ricerca di novità. Lo stesso si osservava in topi in cui venivano aumentati i livelli di acido urico in circolo<sup>68</sup>. È possibile che un atteggiamento cognitivo-comportamentale caratterizzato da una spinta esplorativa più accentuata, maggiore curiosità, maggiore ricerca di novità e ricerca di eccitazione abbia consentito un vantaggio evolutivo sia durante l'attività predatoria che nel corso dei conflitti gerarchici tribali.

## L'ipotesi salina

Abbiamo già ricordato come le grandi scimmie nel Miocene seguissero una dieta vegetariana a bassissimo contenuto giornaliero di sodio, circa 0,6 g di NaCl. Il contenuto di sodio aumenta un po' durante il Plio/Pleistocene (intorno a 1,9 di NaCl/die) grazie all'inizio di un'importante attività predatoria in età Paleolitica. Si tratta comunque di apporti modestissimi, cinque/dieci volte più bassi di quelli medi attuali nei paesi industrializzati (valutabili intorno ai 9-12 g/die) e ampiamente inferiori perfino ai 6 g/die che indicano il consumo massimo raccomandato nelle odierne linee-guida (ADA etc). Nel contempo l'apporto di potassio era estremamente più elevato, circa 30 volte superiore a quello del sodio, ed è noto che il potassio determina un effetto ipotensivo opposto all'effetto ipertensivo prodotto dal sodio<sup>69-71</sup>.

L'acido urico è in grado di determinare un aumento dei valori pressori con un processo a due steps. All'inizio produce una stimolazione del sistema renina-angiotensina e un'inibizione della produzione endoteliale di ossido nitrico provocando una sorta di disfunzione endoteliale che causa vasocostrizione e conseguente incremento pressorio. Questo effetto è largamente sodio-indipendente, si verifica cioè anche in presenza di un limitato

apporto di sodio. Successivamente se i livelli di acido urico si mantengono persistentemente elevati si viene a determinare un danno microvascolare diffuso delle arteriole renali che si traduce in un aumento pressorio questa volta sodio-sensibile<sup>72-75</sup>.

Quando nel Plio/Pleistocene il genere Homo si è ampiamente diffuso in aree calde e aride del Corno d'Africa la sudorazione ha rappresentato un meccanismo efficientissimo di raffreddamento che gli ha fornito un vantaggio predatorio formidabile consentendogli un'attività di "running for hunt" nelle ore centrali del giorno quando gli altri predatori riposano e le prede faticano a fuggire<sup>76</sup>. La capacità di sudare ci ha reso termogenicamente unici ma ha posto il problema della reintroduzione dei liquidi e del sodio perduti (1 l di sudore contiene circa 2 g di Na) per evitare la disidratazione e l'ipotensione<sup>76</sup>.

L'aumento dei livelli di acido urico sulla pressione arteriosa deve aver apportato un sicuro vantaggio evolutivo contribuendo al mantenimento di adeguati livelli pressori anche in ambienti poveri di acqua e ancor più di sodio. Ai nostri giorni l'eccessivo apporto di sodio unito all'eccessiva produzione di acido urico ha determinato uno sbilanciamento del sistema che ha perso il suo iniziale carattere protettivo favorendo l'insorgenza di ipertensione e contribuendo all'attuale collisione evolutiva.

L'aumento dei livelli di acido urico e di sodio debbono però coesistere per determinare ipertensione. Infatti è stato osservato che scimmie vegetariane hanno livelli pressori inferiori a quelle che mangiano carne e che tacchini a cui vengono aggiunte proteine nel cibo sviluppano ipertensione e gotta. Inoltre l'iperuricemia, pur frequente in alcune tribù primitive (Indiani Puka Puka, Indiani Kuna), non determina ipertensione probabilmente per il basso apporto di sodio<sup>73</sup>.

## L'ipotesi del gene risparmiatore

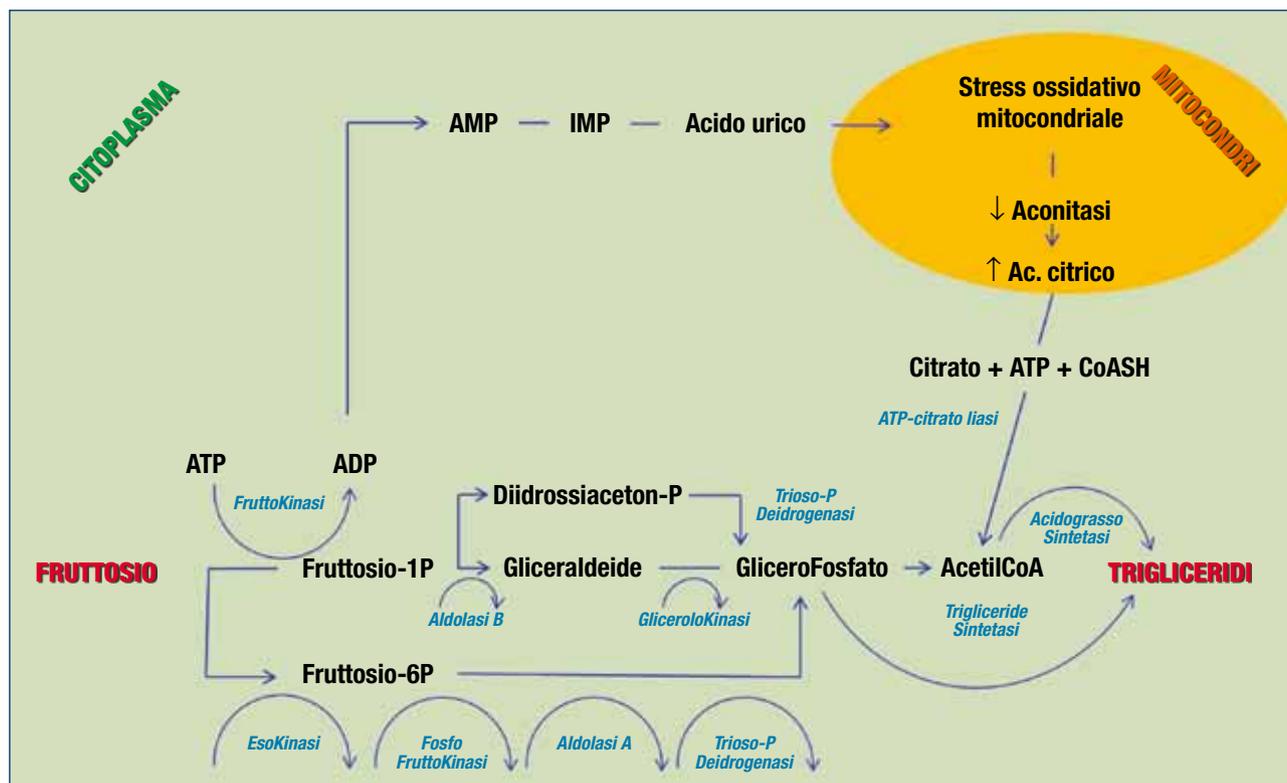
È noto che in condizioni di insulinoresistenza esiste un eccesso di inappropriata gluconeogenesi che determina l'iperglicemia a digiuno caratteristica del diabete di tipo 2. L'enzima chiave di questo processo metabolico è l'AMP-Kinasi, una sorta di "energy sensor enzyme" in grado di limitare sia la sintesi lipidica che la gluconeogenesi epatica. L'attività dell'AMP-K, che viene stimolata dalla metformina<sup>77</sup>, viene invece ridotta dall'acido urico ed è in questo modo elevati livelli di acido urico favoriscono l'insorgenza di steatosi epatica, insulinoresistenza e diabete<sup>78,79</sup>. Per converso la riattivazione del pseudo gene dell'uricasin in linee cellulari di epatociti umani oltre a produrre la prevedibile riduzione dei livelli di acido urico determina un aumento dell'AMP-K, una riduzione della gluconeogenesi e una diminuzione dell'accumulo i trigliceridi<sup>80,81</sup>.

Ma è proprio l'acido urico il reale responsabile di tutto ciò? Studi recenti sembrano spostare la responsabilità al fruttosio, il principale induttore della biosintesi endogena di acido urico.

Gli alimenti principali e preferiti per i nostri progenitori arboricoli (e tutt'oggi per le grandi scimmie) erano la frutta matura e il miele, quest'ultimo ghiotta ma occasionale e pericolosa prelibatezza. Fruttosio e saccarosio (fruttosio+glucosio) sono largamente presenti nelle frutta mature mentre nel miele è presente soprattutto

fruttosio. Il fruttosio si differenzia per molti aspetti da tutti gli altri zuccheri e dal glucosio in particolare (Fig. 5). Attiva la gliconeogenesi, favorisce l'accumulo di grassi e l'obesità viscerale, induce insulinoresistenza e aumenta i valori pressori. Contrariamente al glucosio il fruttosio non stimola la produzione di leptina, diminuisce i livelli di GLP-1, stimola scarsamente la secrezione insulinica e non influenza la grelina. In sintesi riduce gli ormoni della sazietà senza inibire quelli dell'appetito. Se iniettato all'interno dei ventricoli cerebrali il fruttosio stimola l'introduzione di cibo mentre il glucosio l'inibisce. Nell'uomo stimola il flusso cerebrale nell'ipotalamo e nelle altre regioni cerebrali che controllano il *feeding* e ciò spiega gli atteggiamenti compulsivi di *binge eating* facilitati dall'ingestione di fruttosio. Di segno opposto gli effetti prodotti dall'ingestione di glucosio<sup>82</sup>. In soggetti sovrappeso il fruttosio, ma non il glucosio, è in grado di ridurre il metabolismo basale. È in grado di indurre ipertrigliceridemia e steatosi epatica anche in condizioni di restrizione calorica purché la dieta lo contenga in elevata quantità (circa il 40% dell'apporto calorico totale)<sup>83</sup>. Mentre il glucosio, in presenza di un surplus energetico, viene metabolizzato lungo la via glicolitica ed incorporato

all'interno dei trigliceridi, è stato osservato che l'effetto lipogenico del fruttosio è largamente indipendente dal suo metabolismo energetico. Infatti è stato dimostrato che solo una piccola parte della molecola viene incorporata all'interno dei trigliceridi sintetizzati. Ciò concorda con l'osservazione che il fruttosio è in grado di indurre steatosi epatica (e iperuricemia) anche nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio, una malattia in cui il suo metabolismo è bloccato per un deficit genetico di aldolasi-B<sup>78,79</sup>. Eppure il metabolismo epatico del fruttosio si differenzia da quello del glucosio solamente nei primi due steps, quello mediato dalla fruttochinasi (FK) che lo trasforma in fruttosio-1-P e quello mediato dall'aldolasi-B che lo immette definitivamente nella via glicolitica (Fig. 5). È la FK a rendere particolare e unico il metabolismo del fruttosio. La FK ha un'elevata affinità per il fruttosio, un effetto rapido e un rapido turnover. Non è regolata dall'insulina né sottostà a meccanismi di feed-back ma anzi è indotta dall'aumento dei livelli del suo substrato<sup>79</sup>. In presenza di elevate concentrazioni di fruttosio la FK determina un rapido consumo di ATP e di fosfati che provoca l'attivazione dell'AMP-deaminasi la quale catalizza la trasformazione dell'AMP in inosina monofo-



**Figura 5.** Metabolismo del fruttosio. Il fruttosio viene metabolizzato per l'80-85% a livello epatico e renale dove presenta un'intensa attività lipogenetica seguendo una via specifica ed una aspecifica. La via specifica è quella classica e segue l'attivazione di una catena multienzimatica che comprende la fruttochinasi, l'aldolasi B, l'acidograsso sintetasi e la trigliceride sintetasi. La via aspecifica si attiva solo in presenza di elevate concentrazioni di fruttosio che aumentano la produzione di acido urico il quale determina uno stress ossidativo mitocondriale. Ciò causa una riduzione di attività dell'aconitasi, enzima chiave del ciclo di Krebs, con conseguente aumento di citrato che passa nel citoplasma attivando ulteriormente la sintesi lipidica. Il rimanente 15-20% viene metabolizzato a livello del muscolo scheletrico e cardiaco dall'Esochinasi (per il quale il fruttosio è venti volte meno affine del glucosio) in fruttosio-6P il quale viene poi indirizzato dalla fosfofruttochinasi verso la via glicolitica (il fruttosio-1P non è substrato per la fosfofruttochinasi).

sfato avviandolo quindi verso la sintesi di acido urico (Fig. 5). In aggiunta il fruttosio stimola la sintesi di acido urico da precursori aminoacidici come la glicina<sup>84</sup>. A sua volta l'acido urico aumenta l'espressione di GLUT5 (trasportatore intestinale del fruttosio) di GLUT2 (trasportatore epatico) e della FK<sup>85</sup>.

È l'acido urico prodotto dal metabolismo del fruttosio a mediare gran parte degli effetti di quest'ultimo. Infatti la riattivazione del pseudo gene dell'uricasi riduce l'aumento dei livelli di acido urico e contrasta la gluconeogenesi e l'accumulo di trigliceridi indotti dal fruttosio<sup>81</sup>.

Infine è interessante osservare che il digiuno prolungato (fase di break down proteico) determina un incremento dei livelli di acido urico sia negli animali che nell'uomo, incremento che risulta associato ad un parallelo aumento di cortisolo in circolo<sup>74</sup>.

L'insieme di queste osservazioni ha condotto alcuni autori a ritenere che il silenziamento dell'uricasi possa essere stato vantaggioso in un momento evolutivo particolarmente drammatico, la "Miocene Disruption", in cui radicali modifiche geoclimatiche provocavano un progressivo abbassamento della temperatura, un inaridimento ambientale ed una stagionalità prima sconosciuta. Ciò determinò la graduale sostituzione della foresta sempreverde pluviale con la foresta decidua e produsse brevi momenti di ampia disponibilità alimentare alternati a lunghi periodi di scarsa alimentazione (o vero digiuno).

Durante i momenti in cui la disponibilità alimentare era più abbondante l'acido urico stimolava l'accumulo di trigliceridi, ricostituiva le scorte energetiche e facilitava l'aumento di peso. È un comportamento che si osserva in molte grandi scimmie<sup>74 78</sup>. Per esempio gli orangutan amano abbuffarsi di frutta matura quando questa è presente in grande quantità, aumentano così il peso corporeo e si preparano ai successivi, inevitabili periodi di carestia<sup>86</sup>.

Durante i periodi di scarsa alimentazione l'aumento dell'acido urico (e del cortisolo) indotto dallo stress, dal digiuno stesso e dalle piccole quantità di fruttosio/carni introdotte favoriva lo sviluppo di insulinoresistenza e gluconeogenesi entrambe funzionali al mantenimento di livelli glicemici sufficienti a consentire l'apporto energetico al sistema nervoso centrale. Questo aspetto sarebbe poi stato fondamentale per sostenere il rapido processo di encefalizzazione che si sarebbe a breve sviluppato e fronteggiare la necessità evolutiva prioritaria, cioè quella di "feed the brain"<sup>34 35 76 78</sup>.

L'effetto neuro stimolante posseduto sia dall'acido urico che dal cortisolo era invece funzionale ad attivare al massimo le capacità predatorie del cacciatore affamato.

Secondo questi Autori il silenziamento dell'uricasi potrebbe così rappresentare il "Thrifty Gene" proposto da Neel oltre 50 anni fa<sup>78</sup>.

## Conclusioni

È indubbio che "noi tutti siamo prigionieri della nostra storia" ma è anche vero che "possiamo comunque trovare delle soluzioni migliori per il futuro imparando dal passato"<sup>87</sup>. In quest'ottica la medicina evoluzionistica da un lato ci indica con (drammatica) evidenza quanto ci siamo allontanati dal nostro passato genetico ma dall'altro ci può anche proporre soluzioni

innovative. Per esempio la "riattivazione" genetica per la codifica dell'uricasi umana potrebbe rappresentare una possibilità terapeutica nel trattamento di iperuricemie refrattarie<sup>81</sup>, una sorta di "ritorno al futuro". Studi preliminari in questa direzione sembrano promettenti<sup>88</sup>.

## Bibliografia

- 1 Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. *Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide, population-based study*. Ann Rheum Dis 2013;72:694-700.
- 2 Hollis-Moffatt JE, Xu X, Dalbeth N, et al. *Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Maori, Pacific Island and Caucasian case-control sample sets*. Arthritis Rheum 2009;60:3485-92.
- 3 Johnson RJ, Rideout BA. *Uric acid and diet—insights into epidemic of cardiovascular disease*. N Engl J Med 2004;350:1071-3.
- 4 Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study*. Hypertension 2000;36:1072-8.
- 5 Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. *Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study*. Eur Heart J 2011;32:218-25.
- 6 Fang J, Alderman MH. *Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992*. JAMA 2000;283:2404-10.
- 7 Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. *EVEREST trial investigators. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial)*. Am J Cardio 2014;114:1713-21.
- 8 Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. *The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease*. Heart 2013;99:759-66.
- 9 Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. *Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study*. Atherosclerosis 2006;187:401-7.
- 10 Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, et al. *Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study*. Stroke 2006;37:1503-7.
- 11 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. *Elevated uric acid increases the risk for kidney disease*. J Am Soc Nephrol 2008;19:2407-13.
- 12 Liu P, Chen Y, Wang B, et al. *Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study*. Clin Endocrinol 2014 Nov 17 [Epub ahead of print].
- 13 Menbè P, Punzo G. *Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease?* J Hypertens 2008;26:2085-92.
- 14 Wang J, Qin T, Chen J, et al. *Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. PLOS ONE December 1, 2014 [Epub ahead of print].
- 15 Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. *The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease*. Clinica Chimica Acta 2008;392:1-7.
- 16 Moe OW. *Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist?* J Am Soc Nephrol 2010;21:395-7.
- 17 Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M, et al. *What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension?* Hypertension 2013;61:948-51.

- <sup>18</sup> Romanos E, Planas AM, Amaro S, et al. *Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke*. J Cereb Blood Flow Metab 2007;27:14-20.
- <sup>19</sup> Dawson J, Quinn T, Lees K, et al. *The continued Yin and Yang of uric acid stroke*. Stroke 2008;39:e9.
- <sup>20</sup> Proctor PH. *Uric acid: neuroprotective or neurotoxic?* Stroke 2008;39:e88.
- <sup>21</sup> Mehrpour M, Khuzan M, Najimi N, et al. *Serum uric acid level in acute stroke patients*. Med J Islam Repub Iran 2012;26:66-72.
- <sup>22</sup> Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. *Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects*. Diabetes 2014;63:976-81.
- <sup>23</sup> Wu X, Muzny DM, Lee CC, et al. *Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution*. J Mol Evol 1992;34:78-84.
- <sup>24</sup> Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. *Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications*. Mol Biol Evol 2002;19:640-53.
- <sup>25</sup> Christen P, Peacock WC, Christen AE, et al. *Urate oxidase in primate phylogenesis*. Eur J Biochem 1970;2:3-5.
- <sup>26</sup> Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S, et al. *Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice*. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:742-6.
- <sup>27</sup> Dobzhansky T. *Nothing in biology makes sense except in the light of evolution*. American Biology Teacher, National Association of Biology Teachers 1973;35:125-9.
- <sup>28</sup> Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. *Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture*. Circulation 1975;52:146-51.
- <sup>29</sup> Johnson RJ, Gaucher ES, Sautin YY, et al. *The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease*. Medical Hypotheses 2008;71:22-31.
- <sup>30</sup> Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. *Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications*. Mol Biol Evol 2002;19:640-53.
- <sup>31</sup> Potts R. *Environmental hypotheses on ominin evolution*. Yearbook of Physical Anthropology 1998;41:93-136.
- <sup>32</sup> Passey BH, Levin NE, Cerling TE, et al. *High-temperature environments of human evolution in east Africa based on bond ordering in paleosol carbonates*. Proc Natl Acad Sci 2010;107:11245-9.
- <sup>33</sup> Antón SC, Snodgrass JJ. *Origin and evolution of genus Homo. New perspectives*. Curr Antropol 2012;56 (suppl.3):S479-96.
- <sup>34</sup> Andrews P. *Evolution and environment in the Hominoidea*. Nature 1992;360:641-6.
- <sup>35</sup> Pilbeam D. *Genetic and morphological records of the Hominoidea and hominid origins: a synthesis*. Mol Phylogenet Evol 1996;5:155-68.
- <sup>36</sup> Sevanian A, Davies KJA, Hochstein P. *Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. capacity of serum*. Am J Clin Nutr 1991;54:1129S-34.
- <sup>37</sup> Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis*. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:6858-62.
- <sup>38</sup> Buettner GR, Jurkiewicz BA. *Catalytic metals ascorbate and free radicals: combinations to avoid*. Radiat Res 1996;145:532-41.
- <sup>39</sup> Inai Y, Bi W, Shiraishi N, et al. *Enhanced oxidative stress by L-ascorbic acid within cells challenged by hydrogen peroxide*. J Nutr Sci Vitaminal 2005;51:398-405.
- <sup>40</sup> So A, Thorens B. *Uric acid transport and disease*. J Clin Invest 2010;120:1791-9.
- <sup>41</sup> Maples KR, Mason RP. *Free radical metabolite of uric acid*. J Biol Chem 1988;263:1709-12.
- <sup>42</sup> Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. *Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction*. J Hypertens 2010;28:1234-42.
- <sup>43</sup> Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. *Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system*. J Hypertens 2008;26:269-75.
- <sup>44</sup> Ruggiero C, Cherubini A, Nguyen NH, et al. *Acido urico e marker di infiammazione nella popolazione anziana dello studio InCHIANTI*. G Gerontol 2008;56:85-95.
- <sup>45</sup> Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. *Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study*. J Bone Miner Metab 2011;26:955-64.
- <sup>46</sup> Scott GS, Hooper DC. *The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology*. Med. Hypotheses 2001;56:95-100.
- <sup>47</sup> Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman J, et al. *Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture and against focal ischemic brain injury in vivo*. J Neurosci Res 1998;53:613-25.
- <sup>48</sup> Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. *Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis*. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:675-80.
- <sup>49</sup> Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. *Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke*. Stroke 2002;33:1048-52.
- <sup>50</sup> Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al.; URICO-ICTUS Investigators. *Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial*. Lancet Neurol 2014;13:453-60.
- <sup>51</sup> Kutzing MK, Firestein BL. *Altered uric acid levels and disease states*. J Pharmacol Exp Ther 2008;324:1-7.
- <sup>52</sup> Euser SM, Hofman A, Westendorp RGJ, et al. *Serum uric acid and cognitive function and dementia*. Brain 2009;132:377-82.
- <sup>53</sup> Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. *Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21:344-8.
- <sup>54</sup> Irizarry MC, Raman R, Schwarzschild MA, et al. *Plasma urate and progression of mild cognitive impairment*. Neurodegener Dis 2009;6:23-8.
- <sup>55</sup> Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. *Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis*. Biomark Med 2010;4:701-12.
- <sup>56</sup> Orowan E. *The origin of man*. Nature 1995;4459:683-4.
- <sup>57</sup> Pasero G, Marson P. *I geni e la gotta (Gout's genes and geniuses)*. Reumatismo 2005;57:137-41.
- <sup>58</sup> Savica V, Santoro D, Ricciardi B, et al. *Morbus dominorum: gout as the disease of lords*. J Nephrol 2013;26:S113-6.
- <sup>59</sup> Vogel W, Broverman DM, Draguns JG, et al. *The role of glutamic acid in cognitive behaviours*. Psychol Bull 1966;65:367-82.
- <sup>60</sup> Sofaer JA, Emery AEH. *Genes for super-intelligence?* J Med Genet 1981;18:410-41.
- <sup>61</sup> Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. *Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults*. Neuropsychology 2007;21:136-40.

- <sup>62</sup> Cervini C, Zampa AM. *Uric acid and intelligence*. Ann Rheum Dis 1982;41:435.
- <sup>63</sup> Inomye E, Asaka PKS. *A blood uric acid and IQ. A study in twin families*. Excerpta Medica 1985;52:337.
- <sup>64</sup> Patil U, Divekar S, Vaidya S, et al. *Study of serum uric acid and its correlation with intelligence quotient and other parameters in normal healthy adults*. IJRTSAT 2013;6:64-6.
- <sup>65</sup> Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, et al. *Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors*. Redox Rep 2003;8:365-70.
- <sup>66</sup> Chaudhari K, Khanzode S, Khanzode S, et al. *Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder*. Indian J Clin Biochem 2010;25:77-81.
- <sup>67</sup> Wen S, Cheng M, Wang H, et al. *Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression*. Clin Biochem 2012;45:49-53.
- <sup>68</sup> Sutin AR, Cutler RG, Camandola S, et al. *Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice*. Biol Psychiatry 2014;75:31-7.
- <sup>69</sup> Wilson WK, Sica DA, Miller SB. *Effect of potassium on blood pressure in salt-sensitive and salt-resistant Black adolescents*. Hypertension 1999;34:181-6.
- <sup>70</sup> Suga S, Phillips MI, Ray PE, et al. *Hypokalemia induces renal injury and alterations in intrarenal vasoactive mediators that favor salt-sensitivity*. Am J Physiol 2001;281:F620-F629.
- <sup>71</sup> Reungjui S, Roncal CA, Sato W, et al. *Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis*. J Am Soc Nephrol 2008;19:125-34.
- <sup>72</sup> Watanabe S, Kang DU, Feng L, et al. *Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity*. Hypertension 2002;40:355-60.
- <sup>73</sup> Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, et al. *Uric acid, evolution and primitive cultures*. Semin Nephrol 2005;25:3-8.
- <sup>74</sup> Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. *Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society?* J Comp Physiol B 2009;179:67-76.
- <sup>75</sup> Wang J, Qin T, Chen J, et al. *Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. PLoS ONE 2014;9:e114259.
- <sup>76</sup> Gregorio F, Sudano M, Gregorio D. *Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 2: natural born runners*. Il Giornale di AMD 2014;17:24-32.
- <sup>77</sup> Zhou G, Myers R, Li Y, et al. *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. J Clin Invest 2001;108:1167-74.
- <sup>78</sup> Johnson RJ, Andrews P. *Fructose, uricase, and the back-to-Africa hypothesis*. Evolutionary Anthropol 2010;19:250-7.
- <sup>79</sup> Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. *Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids*. FASEB J 2014;28:3339-50.
- <sup>80</sup> Kratzer JT, Lanaspac MA, Murphid MN, et al. *Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases*. Proc Natl Acad Sci 2014;111:3763-8.
- <sup>81</sup> Page KA, Chan O, Arora J, et al. *Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways*. JAMA 2013;309:63-70.
- <sup>82</sup> Roncal-Jimenez CA, Lanaspac MA, Rivard CJ, et al. *Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake*. Metabolism 2011;60:1259-70.
- <sup>83</sup> Emmerson BT. *Effect of oral fructose on urate production*. Ann Rheum Dis 1974;33:276-80.
- <sup>84</sup> Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, et al. *Woodward Award: The Evolution of Obesity: Insights from the Mid-Miocene*. Trans Am Clin Climatol Assoc 2010;121:295-08.
- <sup>85</sup> Knott CD. *Changes in orangutan caloric intake, energy balance, and ketones in response to fluctuating fruit availability*. Int J Primatol 1998;19:1061-79.
- <sup>86</sup> Chang BSW. *Ancient insights into uric acid metabolism in primates*. Proc Natl Acad Sci 2014;111:3657-8.
- <sup>87</sup> Ganson NJ, Kelley SJ, Scarlett E, et al. *Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase*. Arthritis Res Ther 2006;8:R12.

## Sezione di autovalutazione

### 1) Il silenziamento dell'uricasi è presente:

- a. in tutte le scimmie
- b. solamente nelle grandi scimmie
- c. solamente nell'uomo
- d. in tutti i mammiferi del nuovo mondo

### 2) Il silenziamento dell'uricasi determina livelli di acido urico mediamente:

- a. inferiori ai 3 mg/dl nelle popolazioni primitive
- b. superiori a 6 mg/dl in tutte le grandi scimmie
- c. non modifica sensibilmente i livelli di acido urico rispetto ai mammiferi che esprimono l'enzima
- d. sempre superiori ai 6 mg/dl

### 3) L'aumento dei livelli di acido urico potrebbe aver determinato vantaggi evolutivi tranne:

- a. l'aumento dell'attività antiossidante
- b. l'aumento della massa e della potenza muscolare
- c. un effetto neuroprotettivo sul sns
- d. un effetto lipogenetico a livello epatico

### 4) L'acido urico è in grado di determinare:

- a. una riduzione della pressione arteriosa
- b. un aumento della pressione arteriosa assolutamente sodio-indipendente
- c. un aumento della pressione arteriosa solo inizialmente sodio-indipendente
- d. non ha effetti sulla pressione arteriosa

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



## La chirurgia bariatrica nel paziente con diabete mellito tipo 2

### Riassunto

La chirurgia bariatrica è al momento la più efficace strategia terapeutica per l'ottenimento e il mantenimento di un soddisfacente livello di calo ponderale nel paziente con obesità. L'applicazione della opzione chirurgica nel paziente obeso con diabete tipo 2 è contemplata nelle principali raccomandazioni di buona pratica clinica sul trattamento del diabete. Tuttavia, la terapia chirurgica è stata finora riservata solo a pazienti con obesità grave e il problema del timing lungo il decorso della malattia diabetica in cui l'inserimento di questa opzione risulti più efficace e quindi consigliabile è spesso non chiaramente affrontato. In questo articolo, sono presentate alcune evidenze recenti sugli effetti della chirurgia bariatrica nei vari stadi di evoluzione della malattia diabetica, partendo dal pre-diabete e arrivando fino al diabete di lunga durata con complicanze macro- e microvascolari già avanzate. Considerati nella loro globalità, questi risultati parlano chiaramente in favore di una applicazione precoce della opzione chirurgica nel paziente obeso con diabete tipo 2, in maniera largamente indipendente dai valori di BMI.

Il riservare la chirurgia solo a pazienti con malattia diabetica avanzata e complicata sembra ridurre i benefici indotti dal calo ponderale ed espone questi pazienti fragili a un maggior rischio di complicanze chirurgiche e nutrizionali. La vecchia visione che considerava la chirurgia bariatrica solo come l'"ultima spiaggia" nel trattamento del paziente obeso diabetico va pertanto sicuramente abbandonata in favore di una visione più attiva che cerchi di riservare questa importante opzione terapeutica ai pazienti che ne possano trarre i benefici maggiori a costi minori.

### Introduzione

La prevalenza del diabete mellito tipo 2 sta aumentando in Italia come nel resto del mondo, spinta verso l'alto dalla diffusione epidemica dell'obesità. Il diabete mellito tipo 2 costituisce oggi uno dei maggiori problemi di salute pubblica ed è un fattore di crisi per molti sistemi sanitari. La riduzione del peso corporeo, ottenuta mediante una modificazione dello stile di vita che comprenda una riduzione dell'introito calorico e un aumento dei livelli di attività fisica, è il caposaldo del trattamento del diabete tipo 2 e della sua prevenzione nei gruppi ad alto rischio<sup>1</sup>. Tuttavia, particolarmente nel paziente con obesità grave, il calo ponderale è difficile da ottenere e soprattutto da mantenere nel tempo con le sole modificazioni dello stile di vita. La chirurgia bariatrica è al momento la più efficace strategia terapeutica per l'ottenimento e il mantenimento di un soddisfacente livello di calo ponderale nel paziente con obesità. L'applicazione della chirurgia bariatrica al paziente obeso con diabete tipo 2, sin dalle prime pionieristiche osservazioni della fine del XX secolo<sup>2</sup>, successivamente confermate da un vasto numero di studi osservazionali<sup>3</sup>, ha dimostrato l'efficacia di questo trattamento nell'indurre una riduzione dei livelli di glicemia nel paziente obeso diabetico, fino a poter ottenere in una significativa percentuale dei casi la loro normalizzazione anche dopo completa sospensione della terapia ipoglicemizzante (remissione del diabete). In questi ultimi anni, numerose osservazioni di maggiore consistenza sperimentale hanno confermato e meglio chiarito le potenzialità della chirurgia bariatrica nell'influenzare la storia della malattia diabetica e l'utilizzo di questo tipo di terapia è oggi considerato nelle maggiori raccomandazioni di buona pratica

### Luca Busetto

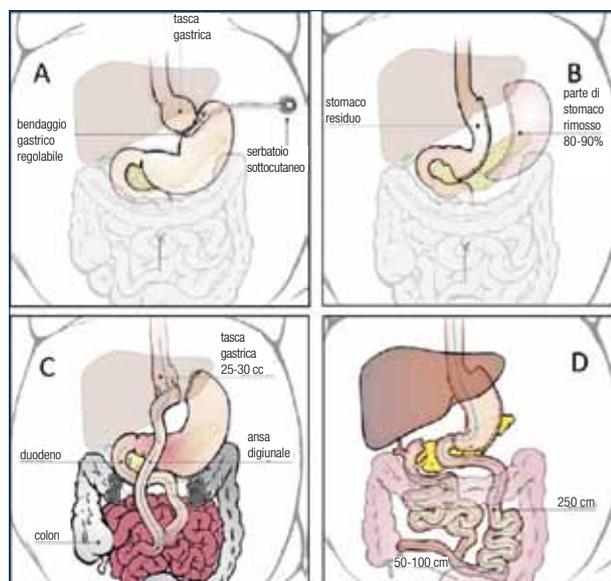
Centro per lo Studio e il Trattamento Integrato dell'Obesità, Azienda Ospedaliera di Padova, Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

### PAROLE CHIAVE

Chirurgia bariatrica • Chirurgia metabolica • Diabete tipo 2

### CORRISPONDENZA

LUCA BUSETTO  
luca.busetto@unipd.it



**Figura 1.**

Principali e più diffuse tecniche di chirurgia bariatrica. A) Bendaggio gastrico regolabile; B) *Sleeve gastrectomy*; C) Bypass gastrico; D) Diversione biliopancreatica con duodenal switch.

clinica per il trattamento del diabete<sup>1</sup>. In questo articolo, saranno quindi riassunte le più importanti di queste recenti evidenze, con riferimento ai vari stadi evolutivi della malattia diabetica.

Il numero totale di interventi bariatrici eseguiti a livello mondiale nel 2011 è stato stimato intorno alle 340.000 procedure<sup>4</sup>. Quasi il 95% di questa quota è coperto da 4 procedure principali, che in ordine decrescente di diffusione sono il bypass gastrico, la *sleeve gastrectomy*, il bendaggio gastrico e la diversione biliopancreatica classica o con *duodenal switch*<sup>4</sup> (Fig. 1). Una comparazione generale e sommaria delle caratteristiche salienti di queste procedure è riportata in Tabella I.

## La chirurgia bariatrica e la prevenzione del diabete

Le potenzialità offerte dalla chirurgia bariatrica nella prevenzione di nuovi casi di diabete mellito tipo 2 nel paziente con obesità grave è stata analizzata nello *Swedish Obese Subjects* (SOS), il primo studio prospettico controllato di lungo termine che ha prodotto informazioni sugli effetti del calo ponderale chirurgicamente indotto a livello di incidenza di diabete, eventi cardiovascolari, cancro e mortalità totale<sup>5</sup>. Lo studio SOS ha coinvolto 2.010 pazienti obesi sottoposti a vari tipi di procedure bariatriche e 2.037 pazienti con comparabile situazione clinica che venivano trattati con terapia medica convenzionale. Nei pazienti chirurgici, il calo ponderale mantenuto a 10 anni dall'intervento corrispondeva in media al 16,1% del peso iniziale, mentre nei corrispondenti pazienti trattati con terapia medica si assisteva a un aumento di peso dell'1,6%<sup>5</sup>. In un recente aggiornamento specificamente dedicato alla prevenzione del diabete, il rischio di sviluppare la

malattia diabetica nel gruppo trattato chirurgicamente era ridotto, rispetto al gruppo trattato con terapia convenzionale, del 96%, 84% e 78% rispettivamente dopo 2, 10 e 15 anni di follow-up<sup>5</sup>. Un aspetto interessante dello studio SOS è che questo effetto preventivo sul diabete appare essere indipendente dal valore iniziale di *Body Mass Index* (BMI). Al contrario, l'entità dell'effetto preventivo sull'incidenza di diabete sembra maggiore nei pazienti che presentavano alterata glicemia a digiuno alla valutazione iniziale rispetto ai pazienti con normale glicemia a digiuno<sup>5</sup>. Il numero di pazienti che è necessario operare per prevenire un caso di diabete nei successivi 10 anni (*Number Needed to Treat* o NNT) è di solo 1,3 nei pazienti con pre-diabete, mentre sale a 7 nei pazienti normoglicemici all'arruolamento<sup>5</sup>. Questi risultati costituiscono un importante punto a favore per l'utilizzazione della chirurgia bariatrica per la prevenzione del diabete nel paziente obeso, in particolare nei pazienti con rischio elevato di diabete e in maniera sostanzialmente indipendente dai valori di BMI.

## La chirurgia bariatrica e il controllo metabolico nel paziente diabetico

Come già accennato, l'effetto positivo della chirurgia bariatrica sul compenso metabolico del paziente con diabete mellito tipo 2 è stato per molto tempo suggerito e supportato solo da studi osservazionali di relativamente bassa qualità<sup>3</sup>. Negli ultimi anni tuttavia sono stati pubblicati i risultati di alcuni trials randomizzati controllati che hanno sostanzialmente modificato i livelli di evidenza<sup>6-9</sup>. Dixon et al. hanno per primi randomizzato 60 pazienti con BMI compreso tra 30 e 40 kg/m<sup>2</sup> e diabete tipo 2 di recente insorgenza (meno di 2 anni dalla diagnosi) a intervento di bendaggio gastrico regolabile o a un programma di terapia convenzionale con un focus specifico sul calo ponderale. Dopo un follow-up di 2 anni, la remissione del diabete tipo 2, definita come il raggiungimento di valori di glicemia a digiuno < 126 mg/dl e di emoglobina glicata < 6,2% in assenza di terapia ipoglicemizzante, è stata ottenuta nel 73% dei pazienti nel gruppo chirurgico e nel 13% dei pazienti nel gruppo in terapia convenzionale<sup>6</sup>. Schauer et al. hanno randomizzato 150 pazienti obesi (intervallo di BMI: 27-43 kg/m<sup>2</sup>) con diabete tipo 2 non in controllo metabolico a un regime di terapia medica più intensiva o allo stesso programma di terapia medica più intervento chirurgico di bypass gastrico o *sleeve gastrectomy*. L'obiettivo principale dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti che raggiungevano il target terapeutico di una emoglobina glicata ≤ 6,0% dopo 12 mesi di trattamento. La percentuale di pazienti che raggiungeva l'obiettivo era del 12% nel gruppo di pazienti in terapia medica, del 42% nel gruppo con bypass gastrico e del 37% nel gruppo con *sleeve gastrectomy*. Entrambi i gruppi chirurgici erano significativamente superiori al gruppo medico in termini di controllo glicemico e calo ponderale<sup>7</sup>. Mingrone et al. hanno randomicamente assegnato 60 pazienti con BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, una storia di diabete di almeno 5 anni di durata e un livello di emoglobina glicata ≥ 7,0% a un programma di terapia medica convenzionale, ad intervento di bypass gastrico o a diversione biliopancreatica. Dopo 2 anni di follow-up, la remissione del diabete, qui definita

**Tabella I.** Comparazione delle caratteristiche salienti delle principali procedure utilizzate in chirurgia bariatrica.

	LAGB	LSG	RYGB	BPD/DS
Mortalità operatoria	< 0,1%	0,2%	0,5%	1%
Calo ponderale (%EWL)	40-50%	60%	55-65%	65-75%
Rischio di recupero ponderale	+++	++	++	+
Rischio di deficit nutrizionali	-	+	++	+++

LAGB: bendaggio gastrico regolabile; LSG: *sleeve gastrectomy*; RYGB: bypass gastrico; BPD/DS: diversione biliopancreatica classica o con duodenal switch; %EWL: percentuale di eccesso di peso perduta.

come il raggiungimento di valori di glicemia a digiuno < 100 mg/dl ed emoglobina glicata < 6,5% in assenza di terapia ipoglicemizzante, non veniva osservata in nessun paziente nel gruppo trattato con terapia medica, mentre veniva raggiunta nel 75% dei pazienti nel gruppo con bypass gastrico e nel 95% nel gruppo con diversione bilio-pancreatica<sup>8</sup>. Infine, Ikramuddin et al. hanno randomizzato 100 pazienti con diabete tipo 2 e valore di BMI compreso tra 30 e 40 kg/m<sup>2</sup> a un programma intensivo di terapia medica farmacologica e comportamentale o allo stesso programma più intervento chirurgico di bypass gastrico. L'obiettivo principale dello studio era in questo caso un outcome combinato che comprendeva il raggiungimento di valori di emoglobina glicata inferiori a 7,0%, valori di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dl e livelli di pressione arteriosa sistolica inferiori a 130 mm Hg. Dopo un follow-up di 12 mesi, il 49% dei pazienti nel gruppo trattato con bypass gastrico e il 19% dei pazienti nel gruppo in terapia medica raggiungevano l'outcome composito predefinito<sup>9</sup>. Il confronto tra i risultati di questi quattro studi è reso difficile dalle differenze nei criteri di inclusione, dal diverso tipo di procedura chirurgica e di terapia medica utilizzate e dalla differente definizione degli obiettivi, ma il messaggio generale è omogeneo: in tutti gli studi la chirurgia bariatrica o metabolica è risultata superiore rispetto alla migliore terapia medica nell'indurre miglior controllo metabolico o remissione del diabete nel paziente con obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

Un dato negativo e altrettanto omogeneo che emerge dai quattro studi randomizzati appena riassunti è che, anche quando si operi nelle più favorevoli situazioni cliniche e/o si utilizzino le procedure chirurgiche metabolicamente più efficaci, non tutti i pazienti ottengono la remissione del diabete o il controllo metabolico<sup>6-9</sup>. Numerosi fattori sono stati proposti come predittori positivi o negativi nei confronti della remissione post-chirurgica della malattia diabetica, ma il più consistente tra di essi è sicuramente la durata di malattia. La presenza di un diabete a epoca di insorgenza più breve è stata consistentemente dimostrata essere associata ad una maggior probabilità di remissione del diabete dopo qualsiasi tipo di procedura chirurgica<sup>10</sup>. Questa osservazione può considerarsi abbastanza attesa, tenendo conto del progressivo deterioramento beta-cellulare che accompagna la storia del diabete. La probabilità di indurre attraverso il calo ponderale indotto dalla chirurgia una stabile remissione della malattia diabetica sarà quindi maggiore se l'intervento chirurgico viene eseguito in una fase precoce, prima che l'insufficienza beta-cellulare abbia raggiunto un livello avanzato e non più reversibile. Questa con-

siderazione è stata ben incorporata nella posizione espressa nel 2011 dall'*International Diabetes Federation* (IDF) sulle indicazioni alla chirurgia bariatrica del paziente diabetico, in cui la considerazione della possibilità di avviare il paziente obeso al trattamento bariatrico veniva inserita molto precocemente nell'algoritmo terapeutico, già nel paziente obeso con diabete tipo 2 non adeguatamente controllato dalla modificazione dello stile di vita e della metformina<sup>11</sup>.

## La chirurgia bariatrica e le complicanze macro- e microvascolari

Lo studio *Swedish Obese Subjects* (SOS) è stato il primo studio controllato che è riuscito a dimostrare come un intervento attivo sul peso corporeo sia in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nel paziente obeso<sup>12</sup>. Combinando stroke e infarto miocardico, sia gli eventi cardiovascolari fatali che quelli non fatali erano significativamente meno frequenti nel gruppo SOS trattato chirurgicamente<sup>12</sup>. Questo risultato è riferito alla totalità dei pazienti con obesità grave arruolati nello studio e non è viceversa specifico per il paziente con diabete tipo 2. Tuttavia, sia nel gruppo chirurgico che nel gruppo di controllo, l'incidenza di eventi cardiovascolari non risultava correlata al valore di BMI iniziale, ma era viceversa significativamente correlata ai livelli di insulinemia a digiuno determinati al momento dell'arruolamento. Gran parte della differenza osservata tra gruppo chirurgico e gruppo di controllo nel tasso di eventi durante il follow-up era dovuta alla riduzione degli eventi osservati nei pazienti con i più alti livelli di insulina al momento dell'arruolamento<sup>12</sup>. Questa osservazione potrebbe suggerire l'ipotesi di un maggior effetto di prevenzione degli eventi cardiovascolari nel paziente con insulino-resistenza o diabete tipo 2.

Lo studio SOS rimane l'unico studio prospettico controllato sugli esiti a lungo termine della chirurgia bariatrica, ma un altro studio ha recentemente analizzato, in modo retrospettivo e utilizzando i dati di un grande database sanitario, i tassi di eventi macro- e microvascolari osservati in pazienti con diabete tipo 2 che avevano avuto (2.580 casi) o non avevano avuto (13.371 casi) una procedura bariatrica<sup>13</sup>. In questo studio venivano presi in considerazione il presentarsi di un primo qualsiasi evento macrovascolare (infarto del miocardio, stroke o morte per tutte le cause) o di un qualsiasi evento microvascolare (diagnosi di cecità, trat-

tamento laser o chirurgia retinica, amputazione non per trauma, creazione di fistola artero-venosa permanente a scopo dialitico), sia esaminati singolarmente che in combinazione. Veniva inoltre anche analizzata l'incidenza di una miscellanea di altri eventi vascolari (procedure di rivascularizzazione carotidiche, coronariche o periferiche, nuova diagnosi di scompenso cardiaco o di angina). L'aver avuto una procedura bariatrica era associato a una riduzione significativa nel rischio di subire un qualsiasi evento cardiovascolare (outcome composito), un qualsiasi evento macrovascolare, un qualsiasi evento microvascolare, o un qualsiasi altro evento vascolare. La riduzione complessiva degli eventi macro- e microvascolari osservata nei pazienti con diabete tipo 2 trattati con chirurgia bariatrica era stimata dagli autori essere intorno al 65%<sup>13</sup>.

Riassumendo, la possibilità che il sostanziale calo ponderale e il miglioramento metabolico indotti dalle tecniche chirurgiche possano prevenire l'insorgenza delle complicanze macro- e microvascolari del diabete, sebbene non provata da studi randomizzati controllati, è suggerita da dati prospettici e retrospettivi di buona qualità. Viceversa, abbiamo prove molto meno sostanziali su fatto che questi stessi fattori possano esercitare un effetto di regressione sulle complicanze già presenti. Heneghan et al. hanno recentemente analizzato l'evoluzione della nefropatia diabetica, valutata in base alla presenza di micro-albuminuria o proteinuria franca, in uno studio prospettico non controllato di 5 anni coinvolgente 52 pazienti con obesità grave e diabete tipo 2 sottoposti a chirurgia bariatrica<sup>14</sup>. Nei pazienti diabetici con presenza nel pre-operatorio di micro- o macro-albuminuria, che costituivano il 37,6% del totale, si assisteva a una risoluzione completa della proteinuria in un totale del 58,3% dei casi, mentre solo il 25% dei pazienti senza segni di nefropatia all'intervento manifestava una comparsa di albuminuria nel post-operatorio<sup>14</sup>. Le potenzialità della chirurgia bariatrica nell'indurre regressione della proteinuria sono state anche evidenziate in una recente revisione sistematica degli effetti della chirurgia sulle complicanze microvascolari del diabete tipo 2, in cui tuttavia veniva anche sottolineato come l'impatto del calo ponderale chirurgico in pazienti con livelli più avanzati di malattia renale sia tuttora molto meno chiaro<sup>15</sup>. Va infatti tenuta in considerazione la possibilità che un certo livello critico di funzionalità renale debba essere richiesta per prevenire le possibili complicanze renali indotte dalla chirurgia, come per esempio la riduzione della funzionalità renale osservabile nell'immediato periodo post-chirurgico o il rischio di iperossaluria indotto dal bypass gastrico, che possono ovviamente avere conseguenze più gravi qualora intervengano su un rene già compromesso<sup>15</sup>. Un quadro analogo può essere ipotizzato per la retinopatia diabetica<sup>15</sup>. Un potenziale effetto preventivo del calo di peso chirurgico e del conseguente miglioramento metabolico sull'incidenza di nuovi casi di retinopatia è stato dimostrato in qualche studio retrospettivo<sup>16,17</sup>. Tuttavia, in pazienti con retinopatia già presente al momento dell'intervento, sono stati osservati nel post-operatorio sia alcuni casi di regressione che alcuni casi di progressione<sup>16,17</sup>. Questa eterogeneità di risultati lascia supporre che l'evoluzione della retinopatia nella fase post-operatoria, in analogia a quanto già supposto per la nefropatia, possa

dipendere dalla sua fase evolutiva, con possibilità di regressione nei casi iniziali, ma anche possibilità di aggravamento nei casi più avanzati<sup>15</sup>.

Gli effetti della chirurgia bariatrica nel paziente diabetico con complicanze macrovascolari già in atto sono difficili da giudicare al momento, per la relativa scarsità dei dati raccolti in questo particolare subset di pazienti. Solo pochi pazienti con precedenti di cardiopatia ischemica, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete, sono stati arruolati nello studio SOS (21 pazienti nel gruppo chirurgico e 14 nel gruppo di controllo). Il calo ponderale nel piccolo gruppo chirurgico era soddisfacente e le condizioni cliniche dei pazienti, definite sul piano sintomatologico (dispnea, episodi di dolore toracico) erano migliorate. Tuttavia, non vi erano differenze significative tra i due gruppi nel numero di eventi cardiovascolari durante il follow-up (infarto del miocardio, procedure di rivascularizzazione coronarica, morte cardiovascolare)<sup>18</sup>. Analogamente, in un piccolo studio prospettico controllato condotto in pazienti obesi con funzione ventricolare severamente ridotta, il calo di peso indotto dall'intervento chirurgico era associato a un miglioramento significativo dello stato funzionale, ma gli effetti sulla frazione di eiezione erano variabili, con qualche paziente che dimostrava un vantaggio in termini di funzione mentre altri non avevano nessun miglioramento<sup>19</sup>. In conclusione, anche se qualche miglioramento clinico può essere ottenuto, non abbiamo al momento evidenze convincenti che ci dimostrino che il calo ponderale indotto dalla chirurgia bariatrica sia in grado di modificare in modo sensibile l'evoluzione della malattia cardiovascolare: nessun effetto di prevenzione secondaria sugli eventi cardiovascolari nei pazienti che avevano già avuto un evento e nessun miglioramento stabile e consistente della funzione e della struttura del cuore in pazienti con insufficienza cardiaca. Il trial SOS è stato il primo studio prospettico che ha dimostrato un vantaggio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari<sup>12</sup> e della mortalità totale<sup>20</sup> nel paziente con obesità grave trattato con terapia chirurgica rispetto al paziente con simili livelli di obesità trattato con terapia convenzionale. Una riduzione della mortalità nei pazienti con obesità grave trattati chirurgicamente è stata confermata anche in alcuni studi retrospettivi<sup>21</sup>. La maggior parte di questi studi, incluso l'SOS, hanno arruolato una popolazione per la maggior parte costituita da donne obese relativamente giovani con rischio di morte relativamente basso. Più recentemente, Maciejewski et al. hanno valutato la mortalità dopo chirurgia bariatrica in una coorte di pazienti prevalentemente di sesso maschile con un più elevato tasso di comorbidità e non sono stati in grado di provare un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla popolazione di controllo<sup>22</sup>. I motivi di questo differente risultato in termini di mortalità vanno ricercati nella maggior mortalità operatoria osservata nei pazienti più anziani e più compromessi e nel minor beneficio probabilmente indotto dal calo ponderale sulla evoluzione di comorbidità già avanzate<sup>22</sup>. Quindi, il rimandare l'opzione chirurgica, considerandola come opzione solo in pazienti con stadi più avanzati di evoluzione delle comorbidità, potrebbe rivelarsi meno vantaggioso in termini di guadagno di sopravvivenza.

**Tabella II.** Effetti della chirurgia bariatrica sull'evoluzione clinica della malattia diabetica nei suoi progressivi stadi di evoluzione.

STADIO DEL DIABETE TIPO 2	EFFETTI DELLA CHIRURGIA BARIATRICA
Prediabete	Ben documentato e altamente significativo effetto di riduzione dell'incidenza di nuovi casi di diabete <sup>2 5 6</sup>
Diabete tipo 2 di recente insorgenza	Ben documentato elevato potenziale di indurre remissione del diabete <sup>6-9</sup> . Documentata riduzione nell'incidenza di complicanze macro- e microvascolari <sup>12 13</sup>
Diabete tipo 2 con iniziali complicanze macro- e microvascolari	Possibile regressione delle complicanze macro- e microvascolari suggerita in alcuni studi <sup>14 15</sup>
Diabete tipo 2 con complicanze macro- e microvascolari avanzate.	Minore possibilità di regressione e in alcuni casi progressione delle complicanze microvascolari <sup>15-17</sup> Nessun guadagno in termini di sopravvivenza <sup>22</sup>

## Conclusioni

Gli effetti che il calo ponderale importante e stabile indotto dalla chirurgia bariatrica possono avere sulla storia clinica e sulla progressione della malattia diabetica sono brevemente riassunti in Tabella II. Come riportato in questa revisione, abbiamo evidenze molto convincenti che supportano l'efficacia della chirurgia nel prevenire il diabete nei pazienti ad alto rischio e nell'indurre una sua remissione nei pazienti in cui la durata della malattia è breve. Inoltre, il calo di peso indotto dalla chirurgia sembra ritardare la comparsa degli eventi clinici legati alle complicanze macro- e microvascolari del diabete. Viceversa, l'effetto della chirurgia bariatrica sull'evoluzione di complicanze già avanzate è molto meno chiaro e i pazienti con malattia diabetica avanzata o complicata sembrano non avere un vantaggio in termini di sopravvivenza. Considerati nella loro globalità, questi risultati parlano chiaramente in favore di una applicazione precoce della opzione chirurgica nel paziente obeso con diabete tipo 2.

La sessione degli standard di cura del diabete mellito riservata alla chirurgia bariatrica nel 2014 dall'*American Diabetes Association* (ADA) <sup>1</sup> ha recentemente ribadito la visione classica che prevede che l'opzione chirurgica debba essere raccomandata solo in pazienti diabetici con obesità grave (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>). Inoltre, il problema del timing più appropriato per la introduzione dell'opzione chirurgica nella storia clinica del paziente obeso diabetico è stato finora poco affrontato nelle raccomandazioni di buona pratica clinica. Come già accennato, un primo passo in questo campo è stato proposto dall'IDF, che però ha suggerito di considerare presto e in maniera prioritaria l'opzione chirurgica solo nel paziente diabetico con obesità molto grave (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) e ha aperto alla possibilità di trattare chirurgicamente in maniera non prioritaria pazienti diabetici tipo 2 con BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup> solo in caso di mancato controllo metabolico nonostante terapia medica ottimale <sup>11</sup>. Considerando i risultati dei recenti trial clinici randomizzati, che includono anche pazienti con livelli di obesità inferiori, e i risultati globali presentati in questo articolo, la raccomandazione di considerare l'opzione chirurgica in una fase relativamente precoce della malattia potrebbe essere proposta anche per pazienti diabetici con livelli di BMI più bassi. Inoltre, le robuste prove a favore dell'effetto preventivo

della chirurgia sull'insorgenza del diabete costituiscono un forte segnale a favore dell'estensione dell'uso della chirurgia anche nei pazienti con pre-diabete o alto rischio di diabete.

In effetti, la possibilità di offrire l'opzione chirurgica anche in pazienti con BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup> con diabete o sindrome metabolica è stata recentemente supportata dalle linee guida di buona pratica clinica stese in collaborazione tra *American Association of Clinical Endocrinologists*, *Obesity Society* e *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ACEE/TOS/ASMBS) nel 2013, pur considerando il numero limitato di soggetti finora studiati e l'assenza di dati a lungo termine <sup>23</sup>. L'invito a considerare l'utilizzo della terapia chirurgica nel paziente diabetico con BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup> è stato anche suggerito nel diabete di recente insorgenza (NI-CE 2014) <sup>24</sup>. Infine, un recente *Position Statement dell'International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO) ha sottolineato l'insufficienza del semplice valore di BMI come indicatore dello stato clinico e del carico di comorbidità del paziente obeso, ha evidenziato come pazienti con BMI relativamente basso possano avere comorbidità e rischi almeno pari a quelli riscontrati in pazienti con BMI più elevato, e ha quindi concluso che non appare più logico negare la possibilità chirurgica in pazienti obesi con BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup> e importanti comorbidità che non risultino controllabili dalla terapia medica, includendo ovviamente la presenza di diabete tipo 2 <sup>25</sup>. La vecchia visione che considerava la chirurgia bariatrica solo come l'"ultima spiaggia" nel trattamento del paziente obeso diabetico va pertanto sicuramente abbandonata in favore di una visione più attiva che cerchi di riservare questa importante opzione terapeutica ai pazienti che ne possano trarre i benefici maggiori a costi minori.

## Bibliografia

- 1 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2014*. Diabetes Care 2014;37:S14-S80.
- 2 Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult onset diabetes mellitus*. Ann Surg 1995;222:339-50.
- 3 Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. Am J Med 2009;122:248-56.

- 4 Buchwald H, Oien DM. *Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2011*. *Obes Surg* 2013;23:427-36.
- 5 Sjöström L. *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
- 6 Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. A randomized controlled trial*. *JAMA* 2008;299:316-23.
- 7 Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. *N Engl J Med* 2012; 26:366:1567-76.
- 8 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. *Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
- 9 Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. *Roux-en-Y Gastric Bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. The Diabetes Surgery Study randomized clinical trial*. *JAMA* 2013;309:2240-9.
- 10 Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, et al. *Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity*. *Obes Surg* 2010;20:1245-50.
- 11 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. *Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2011;28:628-42.
- 12 Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. *Bariatric surgery and long-term cardiovascular events*. *JAMA* 2012;307:56-65.
- 13 Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, et al. *Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus*. *J Am Coll Surg* 2013;216:545-58.
- 14 Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, et al. *Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up*. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:7-14.
- 15 Jackson S, leRoux CW, Docherty NG. *Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus*. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:453-62.
- 16 Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, et al. *Bariatric surgery and diabetic retinopathy: a pilot analysis*. *Obes Surg* 2012;22:515-6.
- 17 Thomas RL, Prior SL, Barry JD, et al. *Does bariatric surgery adversely impact on diabetic retinopathy in persons with morbid obesity and type 2 diabetes? A pilot study*. *J Diabetes Complicat* 2014;28:191-5.
- 18 Delling L, Karason K, Olbers T, et al. *Feasibility of bariatric surgery as a strategy for secondary prevention in cardiovascular disease: a report from the Swedish Obese Subjects trial*. *J Obes* 2010;2010:102341.
- 19 Ramani GV, McCloskey C, Ramanathan RC, et al. *Safety and efficacy of bariatric surgery in morbidly obese patients with severe systolic heart failure*. *Clin Cardiol* 2008;31:516-20.
- 20 Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. *Swedish obese subjects study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- 21 Pontiroli AE, Morabito A. *Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass*. *Ann Surg* 2011;253:1-4.
- 22 Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, et al. *Survival among high-risk patients after bariatric a surgery*. *JAMA* 2011;305:2419-26.
- 23 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:159-91.
- 24 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults*. NICE clinical guideline 189, November 2014.
- 25 Busetto L, Dixon J, De Luca M, et al. *Bariatric Surgery in Class I Obesity. A Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO)*. *Obes Surg* 2014;24:487-519.

## Sezione di autovalutazione

**1. Secondo gli standard dell'ADA, qual è il livello di BMI sopra il quale la chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata in un paziente diabetico?**

- a. > 50 kg/m<sup>2</sup>
- b. > 40 kg/m<sup>2</sup>
- c. > 35 kg/m<sup>2</sup>
- d. > 30 kg/m<sup>2</sup>

**2. Quale di queste procedure chirurgiche ha la minore mortalità operatoria?**

- a. diversione bilio-pancreatica
- b. by-pass gastrico
- c. bendaggio gastrico
- d. *sleeve gastrectomy*

**3. Qual è il numero di pazienti che è necessario operare (NNT) per prevenire un caso di diabete nei successivi 10 anni nei pazienti con pre-diabete arruolati nello studio SOS?**

- a. 1,3
- b. 7,0
- c. 13,0
- d. 17,0

**4. Quale di questi fattori clinici è risultato aumentare la probabilità di remissione del diabete dopo chirurgia bariatrica?**

- a. maggiore presenza di retinopatia diabetica
- b. maggiore durata del diabete
- c. minore durata del diabete
- d. presenza contemporanea di ipertensione arteriosa

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line  
[www.diabete-rivistamedia.it](http://www.diabete-rivistamedia.it)



## Acromegalia: uno studio di prevalenza in Sicilia

Salvatore Cannavò<sup>1</sup>  
Soraya Puglisi<sup>1</sup>  
Oana Ruxandra Cotta<sup>1</sup>  
Santi Inferrera<sup>2</sup>  
Sebastiano Marino<sup>2</sup>  
Umberto Alecci<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina;

<sup>2</sup> Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Messina

### PAROLE CHIAVE

Acromegalia • Sicilia • GH • IGF-1 • Adenoma ipofisario

### CORRISPONDENZA

SALVATORE CANNAVÒ  
cannavos@unime.it

### Riassunto

L'acromegalia è una malattia relativamente rara, causata nella quasi totalità dei casi da un adenoma ipofisario GH-secrente (ormone della crescita). Il cronico eccesso di GH, e conseguentemente di IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), è causa, oltre che delle classiche e conosciute modificazioni fisionomiche, di numerose comorbilità sistemiche ed endocrinometaboliche che comportano un aumentato rischio di morte. Paradossalmente, la malattia è riconosciuta quasi sempre con incredibile ritardo, causando la persistenza per anni di gravi e irrisolti problemi di salute che inducono il paziente a peregrinazioni sanitarie. Ciò è causa di compromissione della sua qualità di vita e di sperpero di risorse economiche individuali e sociali. Nel tentativo di favorire l'emersione di casi ancora non diagnosticati e per acquisire informazioni sulla reale prevalenza della malattia in Sicilia, un gruppo di medici della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) e di endocrinologi dell'Università di Messina stanno conducendo uno studio collaborativo metodologicamente innovativo.

### Introduzione

L'acromegalia è una malattia sistemica causata da una eccessiva secrezione di somatotropina, molecola nota anche con il nome di ormone della crescita (*growth hormone*, GH). Nella quasi totalità dei casi tale ipersecrezione ormonale origina da un tumore dell'ipofisi, in genere benigno ma che può dimostrare imprevedibili capacità di crescita, aggressività e infiltrazione che ne rendono a volte difficile la cura e la eradicazione<sup>1</sup>. Solo quando insorge prima della saldatura delle cartilagini di coniugazione, la malattia si configura dal punto di vista clinico come gigantismo.

L'acromegalia è conosciuta soprattutto per le progressive e caratteristiche alterazioni fisionomiche (*facies acromegalica*) causate dall'eccessiva secrezione di GH e, conseguentemente, di somatomedina C (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1). Esse, insieme all'ampliamento acrale, rappresentano i segni che quasi invariabilmente inducono i medici al sospetto diagnostico. Al momento della diagnosi, però, sono spesso già presenti anche altri sintomi e gravi complicanze sistemiche, che a volte inducono per anni i pazienti al consulto di numerosi medici specialisti, persino endocrinologi, senza che la malattia venga riconosciuta (Tab. I). Il numero e la gravità delle complicanze sistemiche è in genere direttamente correlato alla durata della malattia attiva e, sebbene con il passare degli anni la latenza fra la comparsa dei primi sintomi e segni e la diagnosi di malattia si sia accorciata sensibilmente, ancora oggi non è raro che l'acromegalia venga riconosciuta con sorprendente ritardo. Recenti studi dimostrano che tale ritardo è in media di 8 anni, ma in alcuni casi può arrivare addirittura a 20-25 anni dalla comparsa dei primi segni e sintomi<sup>2</sup>. È probabile, d'altra parte, che la latenza fra comparsa del quadro clinico e diagnosi sia ancora molto ampia nei pazienti con segni e sintomi sfumati, mentre i progressi in campo biochimico e strumentale consentano una diagnosi più precoce nei casi più eclatanti.

Il classico quadro clinico dell'acromegalia è caratterizzato da modificazioni fisionomiche e acrali, iperidrosi, cefalea, parestesie, disfunzione sessuale, ipertensione, gozzo e difetti campimetrici visivi, in ordine decrescente di frequenza<sup>1</sup>. Con il passare degli anni, inoltre, l'accrescimento progressivo del tessuto osseo e l'ispessimento dei tessuti molli provocano l'ac-

**Tabella I.** Caratteristiche cliniche dell'acromegalia.

<p><b>Effetto massa</b></p> <p>Difetti del campo visivo Oftalmoplegia Cefalea</p> <p><b>Effetti somatici</b></p> <p>Allargamento acrale (mani e piedi) Alterazioni muscolo-scheletriche Gigantismo* Prognatismo Malocclusione dentaria Artralgia e artrite Sindrome del tunnel carpale Acroparestesie Miopatia prossimale Ipertrofia delle ossa frontali</p> <p><b>Pelle</b></p> <p>Iperidrosi Seborrea Fibromi penduli</p> <p><b>Apparato gastroenterico</b></p> <p>Polipi del colon e del retto</p> <p><b>Sistema cardiovascolare</b></p> <p>Ipertrofia ventricolare sinistra Cardiomiopatia Ipertensione Scompenso congestizio</p> <p><b>Sistema respiratorio</b></p> <p>Sindrome delle apnee notturne Narcolessie Disturbi del sonno</p>	<p><b>Visceromegalia</b></p> <p>Lingua Tiroide Ghiandole salivari Fegato Milza Reni Prostata</p> <p><b>Sistema endocrino e metabolico</b></p> <p>Riproduzione Irregolarità mestruali Galattorrea Ridotta libido, impotenza MEN 1 Iperparatiroidismo Tumore neuroendocrino del pancreas Metabolismo glucidico Iperinsulinismo Ridotta tolleranza ai carboidrati Diabete mellito Metabolismo lipidico Ipertrigliceridemia Metabolismo minerale Ipercalciuria Equilibrio idro-elettrolitico Iperaldosteronismo primitivo Tiroide Gozzo Tumore della tiroide</p>
--	--

\* Solo nei rari casi insorti prima della pubertà.

centuazione delle bozze frontali e degli zigomi, il prognatismo mandibolare, con conseguente malocclusione, e l'aumento della circonferenza anulare e dell'area podo plantare (più volgarmente definito come volume del piede). A tali tipici segni e sintomi di malattia si associano numerose complicanze osteo-articolari (artropatia), endocrino-metaboliche (gozzo, diabete mellito, dislipidemia), cardiovascolari (ipertensione, cardiomiopatia), respiratorie (sindrome delle apnee notturne), neurologiche (sindrome del tunnel carpale e sindrome delle gambe senza riposo) e neoplastiche (in particolare a carico dell'apparato digerente e della tiroide), che sono causa di elevata morbilità e prematura mortalità<sup>1</sup>. Malgrado il fenotipo sia così drammaticamente caratteristico, come accennato precedentemente, l'acromegalia è sottodiagnosticata o riconosciuta tardivamente. Questa circostanza apparentemente paradossale trova giustificazione nella lenta progressività della comparsa di segni e sintomi e nella apparente rarità della malattia, che inevitabilmente allontanano i sospetti del medico di famiglia o degli specialisti che vengono nel tempo consultati. Tuttavia, in alcuni casi l'acromegalia si presenta con segni fenotipici meno incisivi, rendendo ancora più difficile il sospetto di malattia. È noto infatti che la tipica *facies* acromegalica è presente in circa

il 75% dei pazienti con adenoma ipofisario GH-secrente e in non oltre la metà di quelli con adenoma ipofisario che secrene sia GH che altre tropine ipofisarie (in genere PRL, FSH e/o TSH). Alcuni casi aneddotici di pazienti acromegalici con fisionomia del tutto aspecifica e modificazioni fenotipiche limitate a un moderato incremento della circonferenza anulare o del volume plantare sono stati pubblicati sin dal 1987. In tali casi i livelli ematici di IGF-1 (e a volte anche di GH) sono comunque elevati e le classiche complicanze sistemiche dell'acromegalia sono spesso più o meno sfumatamente presenti già al momento della diagnosi (Fig. 1). Tale forma di malattia è stata definita acromegalia clinicamente silente<sup>3</sup>. La diagnosi di acromegalia, anche nelle forme clinicamente silenziose, si basa sulla determinazione delle concentrazioni di IGF-1 in circolo e sulla mancata soppressione dei livelli sierici di GH durante carico orale di glucosio (75 g, OGTT). In accordo con le attuali linee guida, la diagnosi di acromegalia viene posta in presenza di valori di IGF-1 al di sopra del range di normalità stratificato per decade di vita e livelli di GH maggiori di 1,0 ng/ml, che non si riducono adeguatamente (< 0,4 ng/ml) durante OGTT<sup>4</sup>. Nei pazienti con *acromegalia clinicamente silente* sia i livelli di GH che quelli di IGF-1 sono a volte solo



**Figura 1.**

Caratteristiche fisionomiche di una donna con acromegalia classica (a sinistra) e di una giovane paziente con acromegalia clinicamente silente (a destra) ma già con artralgie, diabete mellito e gozzo nodulare.

moderatamente aumentati e la sensibilità del dosaggio utilizzato diventa fondamentale per una corretta diagnosi. Studi in vitro hanno dimostrato che gli adenomi responsabili di *acromegalia clinicamente silente* secernono GH episodicamente e in quantità relativamente ridotta, e ciò probabilmente potrebbe impedire il raggiungimento di concentrazioni circolanti di IGF-1 sufficienti a causare i classici effetti clinici dell'acromegalia. Recentemente Wade et al. hanno dimostrato che l'acromegalia clinicamente silente è decisamente meno rara di quanto precedentemente ritenuto, essendo stata diagnosticata nella metà dei pazienti operati per adenoma ipofisario con analisi immunocitochimica positiva per GH<sup>3</sup>. Inoltre essa è frequente nei pazienti con adenomi ipofisari a secrezione ormonale mista, in cui l'ipersecrezione di GH si associa a quella di altre tropine ipofisarie (soprattutto prolattina, PRL, ma anche ACTH, ormone adrenocorticotropo, gonadotropine o TSH). In queste condizioni l'aspetto fenotipico e il quadro clinico sono spesso determinati dall'ormone co-secreto piuttosto che dall'eccesso di GH. Nello studio di Wang et al., per esempio, una erronea diagnosi di adenoma ipofisario PRL-secernente era stata posta inizialmente in molti pazienti con *acromegalia clinicamente silente*, perché il quadro clinico era caratterizzato soprattutto da galattorrea ed oligo-amenorrea nella donna o da disfunzione erettile nell'uomo e i livelli di prolattina erano moderatamente aumentati<sup>5</sup>. Per tale motivo, la determinazione dei livelli sierici di IGF-1 andrebbe effettuata nei pazienti con iperprolattinemia moderata, quando sono riferiti sintomi di acromegalia o in presenza di almeno una delle sue complicanze sistemiche.

## Epidemiologia

Durante gli ultimi 15 anni, studi condotti mediante registri nazionali di patologia in Spagna, Belgio, Inghilterra o Finlandia hanno dimostrato che l'acromegalia è una malattia rara con una prevalenza di 60-90 casi per milione di abitanti (cpm) e una incidenza che raramente supera 1-2 casi per 100.000 abitanti per anno. È possibile, tuttavia, che in tali studi la prevalenza e l'incidenza di acromegalia siano sottostimate, in quanto i casi registrati sono in genere solo quelli diagnosticati e curati

presso centri di riferimento che partecipano attivamente all'aggiornamento dei registri ufficiali di malattia, mentre è probabile che i pazienti seguiti da specialisti endocrinologi indipendenti o presso strutture non specializzate non vengano calcolati. Questa ipotesi sembra avvalorata, in effetti, dallo studio condotto da Daly et al. nella provincia di Liegi (Belgio), in collaborazione con i medici di famiglia che hanno verificato direttamente il numero e le caratteristiche di tutti i loro pazienti con adenoma ipofisario<sup>6</sup>. Secondo questo studio, infatti, gli adenomi ipofisari avrebbero una prevalenza pari a 1 caso ogni 1.064-1.289 abitanti, ponendosi come i tumori benigni del sistema nervoso centrale più frequentemente diagnosticati, e il sottotipo GH-secernente dimostrerebbe una prevalenza di 125 cpm. Ancor più recentemente Gruppeta et al. hanno condotto un analogo studio epidemiologico nell'arcipelago di Malta, dove le condizioni geografiche unitamente alla particolare organizzazione sanitaria hanno reso possibile il verosimile recupero integrale della casistica, confermando una prevalenza di acromegalia pari a 124 cpm<sup>7</sup>.

In Italia non sono stati condotti altri studi analoghi, almeno in tempi recenti, ma nel 2010 noi abbiamo pubblicato uno studio riguardante l'epidemiologia dell'acromegalia nella provincia di Messina<sup>8</sup>. In effetti, nel nostro paese non è operativo un registro specifico di patologia, ma in Sicilia la nostra UOC di endocrinologia rappresenta un centro di riferimento per le patologie ipofisarie ormai da oltre 25 anni. Ciò comporta che presso il nostro centro è curata la quasi totalità dei pazienti della nostra provincia. Inoltre questo studio è stato condotto in collaborazione con Azienda Sanitaria Provinciale (ME-205), che ha fornito i piani terapeutici di tutti i pazienti acromegalici trattati con analoghi della somatostatina. In questo modo, l'analisi epidemiologica si è approssimata quanto più possibile ai dati reali, restando fuori dallo studio solo i pazienti diagnosticati e definitivamente curati chirurgicamente al di fuori della Sicilia, che sappiamo non essere molti in base a informazioni raccolte presso gli altri centri di riferimento in Italia. Per mezzo di questa indagine, abbiamo accertato che nella provincia di Messina la prevalenza di acromegalia è pari a 97 cpm, quindi in linea con quanto pubblicato in molti studi condotti in altre nazioni europee. Nel nostro studio, inoltre, il territorio della provincia di Messina è stato diviso in 4 aree in base al grado di urbanizzazione e industrializzazione. Il rischio relativo di malattia (RR) è risultato significativamente maggiore nell'area di Milazzo-Valle del Mela, rispetto a quello misurato nel resto della provincia (RR 2,36, 95% IC 1,20-4,64,  $p = 0,01$ ). Inoltre, in confronto al rischio calcolato nell'area comprendente i comuni della costa ionica, l'RR è risultato significativamente maggiore nell'area del comune di Messina (RR 4,39, 95% IC 1,05-18,43,  $p = 0,027$ ) e soprattutto nell'area di Milazzo-Valle del Mela (RR 8,03, 95% IC 1,76-36,63,  $p = 0,0014$ ). La prevalenza di acromegalia è risultata pari a 26 cpm nell'area ionica, a 84 cpm ( $p$  NS) nell'area prospiciente il mar Tirreno e comprendente anche le Isole Eolie (esclusa l'area Milazzo-Valle del Mela), a 115 cpm nel Comune di Messina e a 210 cpm nell'area di Milazzo-Valle del Mela.

Tuttavia, se questa è l'epidemiologia dei casi noti, molti studi inducono a ipotizzare che vi sia una percentuale assai elevata di acromegalici non diagnosticati. Per esempio, uno studio pubblicato nel 2008 e basato sulla determinazione dei livelli di IGF-1 in 6.773 persone che si erano recati nell'arco della stessa mattinata in ambulatori di primo soccorso in Germania (più di 500 ambulatori parteciparono a questo studio) per i più vari problemi di salute, ha permesso di individuare 1 caso già diagnosticato di acromegalia e 6 nuovi pazienti, di cui 4 con malattia clinicamente silente<sup>9</sup>. Allo stesso modo, uno studio condotto in Brasile più recentemente e consistito nella somministrazione di un questionario basato solo su 2 elementari domande (Hai dovuto allargare gli anelli? Sei costretto a calzare scarpe di misura maggiore rispetto al passato?) a pazienti che si erano recati dal loro medico di famiglia ha permesso di diagnosticare 6 nuovi casi di acromegalia su 17.000 persone intervistate<sup>10</sup>. Questi studi dimostrano che la reale prevalenza dell'acromegalia può triplicare se si presta maggiore attenzione a segni quali l'allargamento della circonferenza anulare o l'ampliamento dell'area podoplantare, che di norma non sono spontaneamente riferiti al medico curante, e addirittura può decuplicare se nei pazienti con potenziali comorbidità si dosano i livelli di IGF-1.

Risulta evidente sulla base di tali esperienze che la maggior parte dei pazienti acromegalici rimangono senza diagnosi per molti anni o per sempre. Non bisogna dimenticare che, a parte il maggiore rischio di morte (con una vita media inferiore di circa 10 anni rispetto a individui sani), la mancata diagnosi comporta danni sociali ed economici incalcolabili. Infatti, il paziente con acromegalia ancora non diagnosticata e non curata lamenta una pessima qualità di vita, difficoltà di inserimento nel tessuto sociale ed economico e problemi relazionali in ambito familiare, oltre a generare costi incongrui per la diagnosi e cura delle tante e persistenti comorbidità sistemiche che solo la normalizzazione dei livelli di GH e/o IGF-1 può alleviare, con benefici per il paziente stesso e per il sistema sanitario.

## Uno studio epidemiologico nella Sicilia Orientale

Nel tentativo di promuovere l'emersione dei casi misconosciuti di acromegalia, individuare la reale epidemiologia in Sicilia e accrescere la sensibilità dei medici di famiglia verso questa malattia tanto apparentemente rara quanto chiaramente drammatica, abbiamo promosso una indagine epidemiologica in collaborazione con un gruppo di medici della SIMG operanti nell'area della Sicilia Orientale. Gli obiettivi della ricerca consistono nella individuazione di tutti i casi di acromegalia registrati nei database clinici dei medici di famiglia che partecipano allo studio e nella individuazione, attraverso codici ICD-9, di quei pazienti che sono affetti da patologie che spesso complicano l'acromegalia. Nei pazienti che presentano la concomitanza di tali comorbidità, si procede alla determinazione della concentrazione di IGF-1 in circolo. Quando tale marker di malattia è elevato si procede alla esecuzione di indagini di 2° (OGTT con

determinazione di GH) e di 3° livello (RMN ipofisi), prima di avviare protocolli diagnostici per la valutazione delle complicanze sistemiche dell'acromegalia.

I dati preliminari dello studio, condotto da 27 medici su 35 inizialmente interpellati, saranno presentati al prossimo Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) in programma alla fine di Maggio a Taormina (Messina). Su un totale di 37348 assistiti sono stati individuati 6 pazienti con acromegalia già diagnosticata (4 maschi e 2 femmine), da cui si evince una prevalenza di 160 cpm. Tutti i pazienti presentavano un macroadenoma ipofisario che era stato trattato chirurgicamente. La terapia farmacologica con analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione era praticata da 3 pazienti e con pegvisomant da un quarto. Un paziente era stato trattato anche con radiocirurgia. L'acromegalia era complicata da diabete mellito in un caso, da cardiomiopatia acromegalica in 2 casi, e da sindrome delle apnee notturne in 4 casi. Un paziente presentava anche sindrome del tunnel carpale e 2 gozzo multinodulare. Su 21.919 individui, 12 presentavano prognatismo, 143 sindrome delle apnee notturne e 614 sindrome del tunnel carpale. Su 14 pazienti che erano affetti sia da sindrome delle apnee notturne che da sindrome del tunnel carpale, un paziente ha presentato livelli aumentati di GH e IGF-1. Questi risultati ci autorizzano a ritenere che anche in Sicilia la prevalenza di acromegalia già diagnosticata è maggiore di quanto riportato in tutti gli studi epidemiologici basati sui registri nazionali di malattia e da noi evidenziato nella provincia di Messina. Inoltre altri casi finora non riconosciuti possono essere individuati sulla base di uno screening informatico, selezionando i casi in cui è opportuno eseguire il dosaggio dei livelli sierici di IGF-1.

Questo studio conferma inoltre, qualora ce ne fosse bisogno, l'importanza della relazione ospedale territorio e la necessità di organizzare l'assistenza specialistica su modelli *hub and spoke* per ottenere cure di qualità con razionali investimenti economici.

## Bibliografia

- 1 Melmed S. *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest 2009;119:3189-202.
- 2 Knutzen R, Ezzat S. *The cost of medical care for the acromegalic patient*. Neuroendocrinology 2006;83:139-44.
- 3 Wade AN, Baccon J, Grady MS, et al. *Clinically silent somatotroph adenomas are common*. Eur J Endocrinol 2011;165:39-44.
- 4 Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al; Acromegaly Consensus Group. *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3141.
- 5 Wang M, Mou C, Jiang M, et al. *The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases*. Eur J Endocrinol 2012;166:797-802.
- 6 Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. *High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4769-75.
- 7 Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. *Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta*. Pituitary 2013;16:545-53.

- <sup>8</sup> Cannavò S, Ferràù F, Ragonese M, et al. *Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area.* Eur J Endocrinol 2010;163:509-13.
- <sup>9</sup> Schneider HJ, Sievers C, Saller B, et al. *High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels.* Clin Endocrinol 2008;69:432-5.

- <sup>10</sup> Rosario PW, Calsolari MR. *Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units.* Pituitary 2012;15:179-83.

## Sezione di autovalutazione

### 1) L'acromegalia è causata più frequentemente da:

- a. un macroadenoma ipofisario
- b. un microadenoma ipofisario
- c. un tumore neuroendocrino

### 2) Negli studi epidemiologici più recenti basati su registri di malattia, la prevalenza di acromegalia è intorno a:

- a. 1000 casi x milione di abitanti
- b. 500 casi x milione di abitanti
- c. 100 casi x milione di abitanti

### 3) L'acromegalia clinicamente silente si può riscontrare più facilmente nei pazienti con:

- a. gozzo
- b. prolattinoma
- c. malattia di Cushing

### 4) La cosecrezione di TSH in un adenoma GH secernente:

- a. maschera gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH
- b. esalta gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH
- c. non modifica gli effetti clinici dell'ipersecrezione di GH

### 5) Nei pazienti con acromegalia clinicamente silente i livelli di IGF-1 sono in genere:

- a. molto elevati
- b. moderatamente elevati
- c. normali



## Storia di un giovane signore divenuto assiduo frequentatore dell'ambulatorio del suo medico di fiducia

### Premessa

L'acromegalia è una malattia rara ma estremamente invalidante. Secondo alcuni studi epidemiologici la sua prevalenza sembra essere inferiore a 125 casi per milione di abitanti. In circa il 98% dei casi essa è causata da un tumore ipofisario che secreta una quantità eccessiva di ormone della crescita (GH), ma la maggior parte dei segni e sintomi della malattia sono conseguenti all'ipersecrezione di somatomedina-C (IGF-1), la cui sintesi è stimolata appunto dal GH a livello epatico e in quasi tutti gli organi e tessuti biologici. L'acromegalia si sviluppa quasi sempre in età adulta, con un picco intorno alla 5<sup>a</sup> decade di vita e con un rapporto fra uomini e donne pressoché paritetico<sup>1</sup>. Nei rari casi in cui il tumore ipofisario si forma in età infantile il quadro clinico che ne deriva è quello dell'acro-gigantismo, condizione caratterizzata da una statura estremamente elevata (in genere superiore ai 200-220 cm), ma associata ad una salute sorprendente fragile. L'acromegalia determina modificazioni fisionomiche che ne dovrebbero rendere abbastanza facile l'identificazione. Eppure l'intervallo medio fra comparsa dei primi segni e diagnosi definitiva è sempre di molti anni (in media 8, ma spesso più di 15-20). Tale ritardo è ancora più paradossale perché la malattia è diagnosticabile con estrema facilità e con costi estremamente contenuti, purché sia sospettata. Infatti una singola determinazione dei livelli di IGF-1 in circolo è in genere sufficiente per confermare il sospetto, soprattutto se eseguita presso un laboratorio affidabile, con metodiche di recente generazione e con intervalli di riferimento appropriati per le fasce d'età della popolazione. A parte le modificazioni fisionomiche, l'aumento della circonferenza anulare (che costringe appunto ad allargare gli anelli) e l'ampliamento della superficie podo-plantare (che comporta la necessità di calzare scarpe di misura maggiore), il paziente affetto da acromegalia presenta un corredo di complicanze endocrino-metaboliche e sistemiche che, per quanto all'inizio possano essere estremamente subdole, ne condizionano la qualità di vita, la salute e, alla fine, la sopravvivenza. Infatti la sua vita media risulta di circa 10 anni più breve rispetto a quella della popolazione di controllo. Ma le numerose patologie che lo affliggono rappresentano anche un costo sociale difficilmente quantificabile. A parte i costi derivanti da procedure diagnostiche e misure terapeutiche (generalmente inefficaci per la persistenza della malattia primitivamente responsabile della stessa complicanza), la compromissione delle relazioni familiari e sociali, l'incapacità a svolgere alcune attività lavorative, i numerosi giorni di assenza dal lavoro per malattia e le eventuali degenze ospedaliere incidono in maniera incalcolabile sulla spesa sociale. Se tale costo è moltiplicato per gli anni di ritardata diagnosi, sia in tutti i casi noti che in quelli ancora non diagnosticati, il danno che ne risulta per il sistema sanitario è davvero ingente (Fig. 1).

### Step 1

B.P. è un uomo di 36 anni, sovrappeso (BMI 26), ex fumatore, imprenditore. Non è sposato e non ha figli. Svolge una vita dinamica, che lo ha sempre soddisfatto e stimolato, ma da circa 6-9 mesi avverte una ingiustificabile stanchezza e lamenta artralgie sia al rachide che alle piccole articolazioni. Si sveglia stanco e ha la sensazione di non dormire bene. A volte si sveglia durante la notte per le parestesie alle mani o per i crampi agli arti inferiori. Tale malessere ha iniziato a condizionare pesantemente la sua vita di relazione e la sua produttività. Negli ultimi mesi ha consultato sempre più spesso il suo medico di famiglia per tale sintomatologia

### Salvatore Cannavò

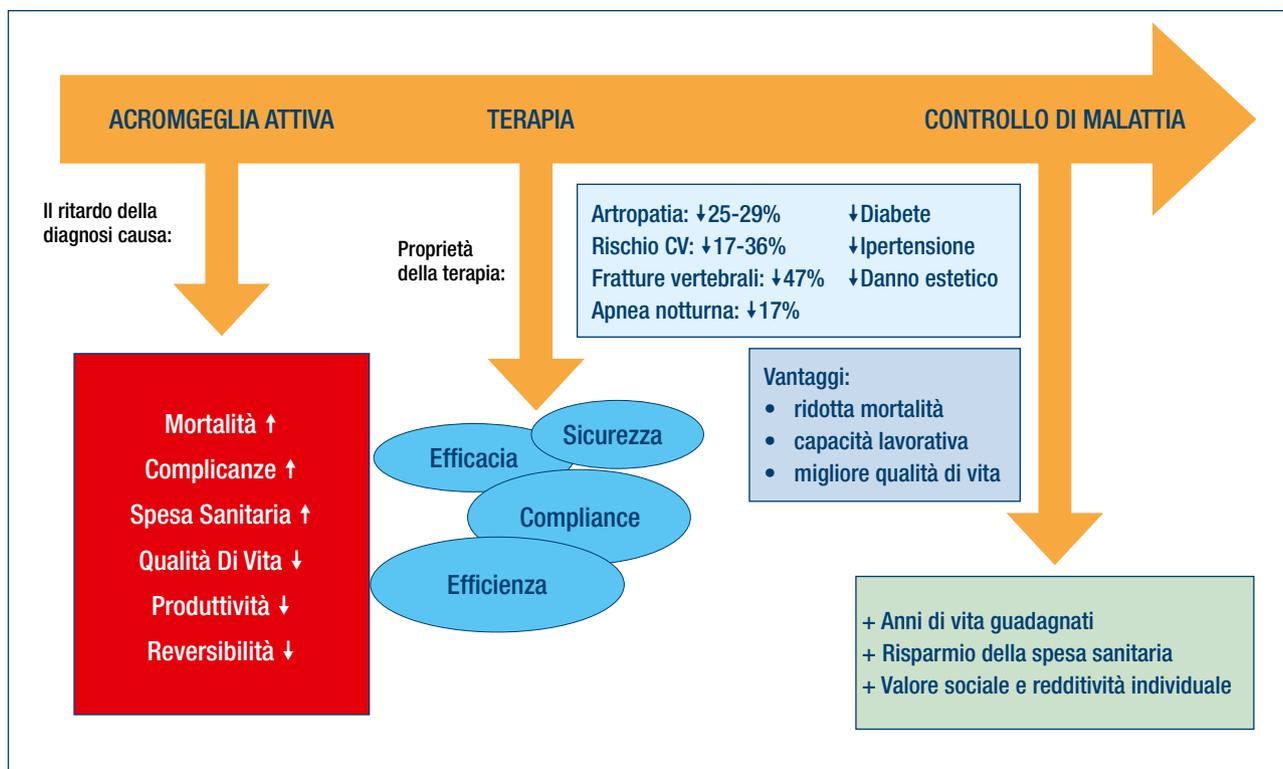
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Endocrinologia, Università di Messina; UOC di Endocrinologia, AOU Policlinico G. Martino, Messina

#### OBIETTIVI

- **Approfondire l'algoritmo diagnostico, di laboratorio e strumentale, finalizzato all'accertamento dell'acromegalia e delle sue complicanze endocrino-metaboliche e sistemiche**

#### CORRISPONDENZA

SALVATORE CANNAVÒ  
cannavos@unime.it



**Figura 1.**

Conseguenze dell'acromegalia e benefici indotti dal suo corretto trattamento (da Ben-Shlomo et al., 2011, mod.)<sup>8</sup>.

e perché le terapie e le soluzioni che gli sono state consigliate sia dal medico di fiducia che da alcuni specialisti si rivelano sostanzialmente inefficaci. Inoltre da circa un anno ha notato riduzione della libido e a volte difficoltà a raggiungere e mantenere l'erezione durante i rapporti che sono diventati sempre più sporadici. Soprattutto la cefalea, che a dire il vero già da molti anni era fastidiosa e poco sensibile agli analgesici, è diventata sempre più frequente. Per questo motivo esegue di sua iniziativa un esame RMN dell'encefalo senza mezzo di contrasto che mette in evidenza solo una piccola lesione espansiva (7 mm di diametro) all'interno della ghiandola ipofisaria, che il radiologo ha refertato come probabile adenoma ipofisario, ma che un neurologo ha escluso possa causare la cefalea.

### Domanda

Quale importanza si deve attribuire al riscontro incidentale (l'esame RMN dell'encefalo era stato eseguito per la cefalea) di una piccola lesione espansiva ipofisaria (come sarebbe più corretto definire ciò che è stato refertato come sospetto adenoma ipofisario)?

### Risposta

Il riscontro incidentale di una lesione espansiva ipofisaria durante esami ad alta risoluzione dell'encefalo (RMN o TC) è evenienza tutt'altro che infrequente. Molto spesso si tratta di piccole cisti disontogenetiche o di disomogeneità del tessuto ipofisario, comunque normale. Alcuni studi dimostrano che lesioni intrasellari (< 1 cm di diametro) si possono riscontrare nel 10% dei pazienti

che si sottopongono a esami radiologici avanzati (TC o RMN) per le più svariate indicazioni, mentre lesioni di maggiori dimensioni sono diagnosticate nello 0,3% dei casi<sup>2</sup>. Il 90% delle lesioni intrasellari non determinano disturbi neuro-oftalmologici, neurologici o endocrinologici e, quindi, meritano solo una periodica rivalutazione. Nei casi restanti, invece, tali lesioni possono avere conseguenze cliniche di un certo rilievo, soprattutto imputabili all'ipersecrezione di ormoni ipofisari. Molto spesso gli adenomi ipofisari secernono eccessive quantità di PRL, mentre l'ipersecrezione di GH (acromegalia) o di ACTH (malattia di Cushing) è certamente meno frequente. L'ipersecrezione di TSH (che causa ipertiroidismo secondario) o gonadotropine (FSH e/o LH) è assai rara.

### Domanda

Come comportarsi in presenza di una piccola lesione ipofisaria riscontrata incidentalmente durante un esame RMN dell'encefalo?

### Risposta

Prima di richiedere esami ormonali è necessario valutare bene il quadro clinico del paziente, riconsiderare la sua anamnesi remota e recente e i motivi che hanno motivato l'esecuzione dell'indagine radiologica. È importante osservare criticamente il suo fenotipo, le caratteristiche fisionomiche e l'aspetto fisico complessivo. Poi è necessario indagare dettagliatamente lo stato di salute psichico e fisico, anche alla ricerca di segni che non sembrerebbero rilevanti dal punto di vista clinico (chi riferirebbe

spontaneamente al medico che ha dovuto allargare la fede nuziale o che non riesce a utilizzare calzature che andavano bene fino a pochi anni prima?). Nelle donne, è importante raccogliere una accurata anamnesi ostetrico-ginecologica ed escludere la presenza di galattorrea.

### **Domanda**

È necessario richiedere l'esame computerizzato del campo visivo in un paziente che presenta una lesione ipofisaria solo intrasellare?

### **Risposta**

Se il paziente non riferisce difetti campimetrici soggettivi, scotomi o fosfeni, l'esecuzione della perimetria computerizzata non è necessaria. Al contrario, se egli lamenta tali sintomi è indicato eseguire il campo visivo computerizzato e la tomografia ottica a coerenza di fase (OCT). Una eventuale sindrome chiasmatica causata da un adenoma ipofisario si caratterizza in genere per l'esistenza di scotomi relativi o assoluti concentrati nei quadranti supero-laterali del campo visivo. Ciò è determinato dalla compressione dal basso verso l'alto delle fibre che decorrono e si incrociano nella parte mediale del chiasma ottico, ma in alcuni casi la compressione può essere indirettamente causata dall'aumento della pressione del liquor contenuto nella cisterna soprassellare (posta fra ipofisi e chiasma). L'OCT fornisce invece informazioni sullo stato di salute delle fibre nervose che trasmettono il segnale luminoso, ed evidenzia eventuali condizioni di sofferenza neuronale.

### **Domanda**

In seguito al riscontro incidentale di una piccola lesione ipofisaria è necessario richiedere il dosaggio della PRL e degli indici di funzione tiroidea (TSH, FT3 e FT4)?

### **Risposta**

La determinazione dei livelli di PRL è fondamentale. Infatti, l'iperprolattinemia è l'alterazione endocrina più frequentemente riscontrata in tali condizioni. In genere è sufficiente una sola determinazione purché eseguita correttamente (in condizioni di sufficiente tranquillità e almeno 1 ora dopo il risveglio; in fase follicolare precoce nella donna), soprattutto se sono presenti sintomi correlabili (oligo-amenorrea e/o galattorrea nella donna, disfunzione erettile e/o infertilità nell'uomo)<sup>3</sup>. Da notare che se la PRL è aumentata, non è detto che non siano presenti anche altre ipersecrezioni ormonali, ed è necessario ricordare che la definizione di una corretta diagnosi endocrinologica è fondamentale per l'adeguato inquadramento terapeutico. Il prelievo seriato (impropriamente definito pulsatilità) della PRL, invece, non è più indicato come indagine di primo livello e deve essere richiesto solo in caso di risultati incongrui rispetto al quadro clinico. Nel caso in cui il dosaggio della PRL dovesse risultare normale è assolutamente inutile ripeterlo successivamente.

Lesioni ipofisarie di piccole dimensioni (< 1 cm di diametro) in genere non determinano alterazioni dei livelli di FT4, FT3 e TSH, a meno che non siano causa di ipertiroidismo secondario (microa-

denoma ipofisario TSH-secerne). In tal caso, però, è presente in genere un quadro di tireotossicosi.

### **Domanda**

Quali altri ormoni è necessario allora richiedere?

### **Risposta**

La determinazione dei livelli sierici di IGF-1 deve essere richiesta anche quando non sono evidenti chiari segni di acromegalia. Una elevazione dei livelli di IGF-1 può essere isolata o associata a quella della PRL. Almeno nel 5% dei pazienti con iperprolattinemia, in effetti, è presente un adenoma ipofisario GH-PRL secernente e la terapia con dopamino-agonisti potrebbe non essere appropriata. In questi soggetti, se anche i segni fisionomici sono assenti, spesso sono già presenti le comorbilità causate dall'eccesso di GH e IGF-1. Inoltre, è necessario richiedere il dosaggio del cortisolo sierico del mattino, dopo assunzione di 2 compresse di desametasone da 0,5 mg alle 23,30 del giorno prima (Test di Nugent), per escludere l'ipersecrezione di ACTH (malattia di Cushing). Meno sensibile, ma spesso comunque utile, è la determinazione del cortisolo nelle urine delle 24 ore (cortisolo libero urinario, CLU). Anche la malattia di Cushing si presenta a volte in forma subclinica o sfumata e il suo riconoscimento può essere difficile. Nell'uomo è necessario richiedere anche il dosaggio del testosterone totale, mentre nella donna il dosaggio di FSH è indicato solo se è presente amenorrea. Infatti una regolare ciclicità mestruale esclude di per se una condizione di ipogonadismo, anche se può sussistere anovulatorietà o insufficienza luteinica che causa infertilità malgrado una regolare ciclicità mestruale.

## **Step 2**

Nel nostro paziente, i dosaggi ormonali dimostrano un evidente incremento dei livelli di IGF-1, una lieve iperprolattinemia e una riduzione marcata dei livelli di testosterone totale. Invece, le concentrazioni di FSH, LH, FT4 e TSH sono risultate nella norma, così come normalmente soppresso risulta essere il cortisolo dopo test di Nugent (v.n. < 18 ng/ml) e il CLU.

### **Domanda**

Dato che i livelli di IGF-1 sono aumentati, è necessario dosare il GH?

### **Risposta**

La determinazione dei valori circolanti di GH è certamente necessaria, ma a questo punto il paziente dovrebbe già essere indirizzato presso centri endocrinologici di riferimento per la diagnosi e cura delle malattie ipofisarie. Se il livello di GH è estremamente elevato (> 20-25 ng/ml), il singolo prelievo basale può essere considerato diagnostico. Tuttavia in molti casi di acromegalia i livelli di GH sono di poco aumentati, o addirittura rientrano nell'intervallo di normalità indicato dal laboratorio (in effetti sia la sensibilità che la specificità diagnostica dei livelli di GH è piuttosto bassa). In tutti questi casi è necessario misurare i livelli sierici

di GH dopo carico orale di glucosio (OGTT, glucosio 75 g per os), che negli acromegalici non si sopprimono adeguatamente. Infatti, negli individui sani, tali valori si riducono fino a non essere dosabili (< 0,4 ng/ml) entro 120 minuti dalla assunzione del glucosio <sup>4</sup>.

### Domanda

Ma se il paziente è diabetico, si può eseguire comunque l'OGTT per la determinazione dei livelli di GH?

### Risposta

Non esiste una controindicazione assoluta all'esecuzione del test nel paziente diabetico, se non in presenza di valori glicemici estremamente elevati. Tuttavia, in questi casi è convenzione sostituire l'OGTT con la determinazione seriata (pulsatilità) dei livelli di GH, evitando la somministrazione del glucosio. In pratica, si eseguono 3 o 4 prelievi per la determinazione dei livelli di GH nell'arco di 2 ore, direttamente da un ago-canula posto a permanenza ed evitando condizioni di stress. Anche in queste condizioni la concentrazione circolante di GH si deve ridurre fino a valori inferiori a 1 ng/ml, per escludere l'acromegalia.

### Domanda

Ma, oltre alla determinazione dei livelli di GH, nel paziente acromegalico è necessario dosare anche glicemia e insulinemia durante OGTT?

### Risposta

Certamente sì. Il paziente acromegalico presenta un elevato rischio di sviluppare ridotta tolleranza ai carboidrati e diabete mellito secondario. La prevalenza delle alterazioni glucidiche in corso di acromegalia varia ampiamente da uno studio all'altro (15-40% dei casi), anche in funzione delle caratteristiche genetiche della popolazione studiata. Sebbene una marcata iperglicemia sia rara, anche il paziente acromegalico può andare incontro a coma chetoacidotico. Anzi, in alcuni casi la diagnosi di acromegalia viene posta proprio in occasione di ricoveri causati da tale complicanza acuta. Non raramente la cura dell'acromegalia risolve o migliora la condizione di diabete mellito.

### Domanda

Ma alla luce delle evidenze che stanno emergendo in questo paziente, è ancora corretto definire "incidentaloma" la lesione ipofisaria che era stata riscontrata mediante la RMN?

### Risposta

È evidente che la lesione ipofisaria è un adenoma ipofisario GH-secerente che causa acromegalia. Una più attenta valutazione dei segni e sintomi lamentati dal paziente ormai da diverso tempo lo avrebbe dovuto far sospettare precedentemente. Le artralgie, le parestesie (sindrome del tunnel carpale), la disfunzione erettile e soprattutto la cefalea avrebbero dovuto indurre il sospetto di acromegalia ancor prima di eseguire la RMN. Infatti, la

cefalea è un sintomo riferito assai frequentemente dai pazienti acromegalici, e spesso è ostinata, resistente ai farmaci e al riposo notturno. Insieme alle artralgie rappresenta la principale causa della compromissione della qualità di vita, per molti anni prima della diagnosi.

### Domanda

Quali altri segni o sintomi devono far pensare all'acromegalia?

### Risposta

È inutile ribadire che spesso l'acromegalia si diagnostica guardando un po' più attentamente il volto del paziente, le sue mani e, al limite, i suoi piedi. È anche vero, però, che non sempre le caratteristiche fisionomiche sono così indicative. Il termine di acromegalia clinicamente silente è stato coniato proprio per definire questi casi. D'altra parte, un recente studio ha sottolineato come molti casi di acromegalia si possano sospettare ancor prima della visita medica, semplicemente somministrando ai pazienti in sala d'attesa un questionario basato su due sole domande (hai dovuto allargare l'anello? Hai dovuto acquistare calzature di misura maggiore rispetto a qualche anno fa?) <sup>5</sup>. L'esperienza insegna anche che aver già visto qualche paziente acromegalico incrementa la sensibilità del medico, e spesso anche dei suoi collaboratori (segretarie, infermieri), per il riconoscimento più precoce dei segni tipici di malattia.

### Domanda

Dato che i valori di funzionalità tiroidea nel nostro paziente sono normali, è necessario eseguire anche una ecografia della tiroide?

### Risposta

Eeguire una ecografia tiroidea alla diagnosi di acromegalia è sicuramente necessario perché il gozzo semplice o nodulare è presente in circa l'80% dei casi. Alcuni studi hanno anche dimostrato una maggiore prevalenza di carcinoma differenziato della tiroide <sup>6</sup>. La predisposizione a sviluppare gozzo in associazione all'acromegalia è probabilmente dovuta all'azione proliferativa indotta sia dall'IGF-1 che dal GH direttamente sulla cellula follicolare tiroidea. Tuttavia, alcuni studi hanno sottolineato come anche l'iperinsulinismo possa svolgere un ruolo non secondario. È evidente che anche in questo caso un adeguato controllo dei livelli di GH e IGF-1 è un requisito necessario per la riduzione del rischio di sviluppare gozzo e tumori della tiroide.

## Step 3

Il nostro paziente acromegalico non solo presenta ipogonadismo (con disfunzione erettile), ma anche alcune complicanze sistemiche a carico del tessuto osteo-cartilagineo (artrosi) e del sistema nervoso periferico (sindrome del tunnel carpale). L'ecografia della tiroide ha dimostrato la presenza di gozzo multinodulare, che al successivo esame citologico mediante agoaspirato ecoguidato si è rivelato essere di tipo colloidocistico. Il profilo glicemico

durante OGTT risulta invece normale, così come i parametri del metabolismo lipidico. A volte nei pazienti acromegalici è evidente un modesto incremento dei livelli di colesterolo LDL e, più marcato, dei trigliceridi. L'acromegalia presenta però molte altre complicanze che è necessario indagare al momento della diagnosi. La presenza di alcune di esse, fra l'altro, ha un ruolo importante nella scelta terapeutica che si dovrà adottare per raggiungere il controllo dell'acromegalia.

A parte il diabete mellito, il gozzo, l'artropatia e la sindrome del tunnel carpale, l'acromegalia provoca alcune complicanze a carico dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio e un elevato rischio oncologico, soprattutto a carico dell'apparato gastroenterico. Pertanto un inquadramento generale dello stato di salute del paziente è quanto mai necessario.

### Domanda

Quali sono le complicanze più frequenti a carico dell'apparato cardiocircolatorio?

### Risposta

Un terzo dei pazienti presentano ipertensione arteriosa diastolica o sistodiastolica anche in giovane età. La sua patogenesi è multifattoriale, perché dovuta in parte a un'azione diretta del GH e dell'IGF-1, e in parte alla insulinoresistenza, all'ipertono adrenergico e all'iperaldosteronismo secondario. La valutazione ecocardiografica dimostra ipertrofia biventricolare, indipendente dalla presenza di ipertensione, nel 40% dei casi, ma la cardioRMN è capace di rivelare la stessa alterazione nel 60% dei pazienti. L'ipertrofia cardiaca rappresenta il primo stadio di una peculiare miocardiopatia, definita appunto acromegalica, che coinvolge sia il ventricolo sinistro che il destro ed evolve verso la disfunzione diastolica e sistolica, fino allo scompenso cardiaco congestizio che è la più frequente causa di morte. La cardiopatia acromegalica è più frequente e più grave nei pazienti diabetici ed ipertesi.

### Domanda

Quale è la complicanza più importante a carico dell'apparato respiratorio?

### Risposta

La complicanza più rilevante a carico dell'apparato respiratorio nel paziente acromegalico è senza dubbio la sindrome delle apnee notturne (OSAS), che non di rado è già grave al momento della diagnosi. L'OSAS è prevalentemente di tipo ostruttivo e imputabile soprattutto all'edema e all'ipertrofia dei tessuti molli dell'orofaringe e del rinofaringe, anche se alla sua patogenesi concorrono anche le alterazioni a carico dello scheletro toracico e dei muscoli respiratori. In genere se l'OSAS è di grado lieve o moderato la cura dell'acromegalia è in grado di risolvere le alterazioni respiratorie ed evitarne la progressione.

### Domanda

Cosa è necessario fare per la prevenzione del rischio oncologico?

### Risposta

Le linee guida internazionali sulla gestione del paziente acromegalico raccomandano esclusivamente l'esecuzione della pancolonscopia, che deve essere però eseguita dopo una pulizia intestinale particolarmente accurata. Infatti il dolico-mega-colon è caratteristico della malattia e un transito intestinale particolarmente rallentato è assai frequente. Fra le neoplasie, il carcinoma del colon rappresenta la principale causa di morte negli acromegalici. In effetti, la poliposi recidivante del colon e del retto-sigma è riscontrata in molti pazienti acromegalici, indipendentemente da predisposizione familiare, età e sesso. Anche in questo caso, la cura dell'acromegalia si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di recidiva e di progressione neoplastica.

### Commento

Il paziente risulta affetto da acromegalia causata da un microadenoma ipofisario e complicata da ipogonadismo, osteo-artropatia, sindrome del tunnel carpale, gozzo e ipertrofia ventricolare. Se la diagnosi fosse stata ulteriormente ritardata, la comparsa di ulteriori complicanze sarebbe stata assai probabile<sup>7</sup>. L'approccio terapeutico a tale patologia si avvale oggi di numerose alternative chirurgiche, farmacologiche e radioterapiche<sup>8</sup>. In effetti, però, nei pazienti con adenoma ipofisario facilmente resecabile e con basso rischio anestesilogico, quale è il nostro paziente, la terapia di prima linea resta l'intervento neurochirurgico effettuato per via transnasofenoidale, eventualmente mediante approccio endoscopico. Infatti in queste ideali condizioni la percentuale di successo è superiore al 70-80%, se il chirurgo è sufficientemente esperto. È questo uno dei motivi per cui i pazienti acromegalici dovrebbero fare riferimento, sia per la diagnosi che per la terapia, a centri endocrinologici di provata esperienza presso cui operano team multidisciplinari, costituiti anche da neurochirurghi, neuroradiologi e neuro-oftalmologi, che possano garantire una assistenza integrata. Presso questi centri, anche altri specialisti (cardiologi, neurologi, radioterapisti, gastroenterologi) acquisiscono esperienza specifica nella gestione e cura del paziente acromegalico. Tuttavia, quasi il 70% degli adenomi ipofisari GH secernenti sono macroadenomi, a volte anche aggressivi e invasivi. In questi casi, la chirurgia difficilmente può essere radicale e altri approcci terapeutici devono essere presi in considerazione. Le alternative alla chirurgica sono costituite da terapie farmacologiche e dalla radioterapia. I farmaci oggi disponibili sono soprattutto gli analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione (octreotide e lanreotide) e un antagonista recettoriale del GH (pegvisomant). Mediante questi farmaci è possibile ottenere il controllo dell'ipersecrezione di GH e IGF-1 in oltre il 90% dei casi. Infine, la radioterapia si basa oggi quasi esclusivamente sulla chirurgia radiostereotassica (gamma-knife o cyber-knife) che permette di irradiare con altissima precisione ed efficienza lesioni o residui tumorali soprattutto di piccole dimensioni, con ridotti effetti collaterali. Infine, è necessario ricordare che l'acromegalia e le sue complicanze restano un problema di salute cronico anche quando la terapia consente il controllo della malattia. Inoltre, il rischio di recidiva è molto basso ma non assente. Per questo

motivo, il paziente deve essere motivato a sottoporsi a periodici controlli endocrinologici *sine die*.

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Melmed S. *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest 2009;119:3189-202.
- <sup>2</sup> Molitch ME. *Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas*. Endocrinol Metab Clin North Am 2008;37:151-71.
- <sup>3</sup> Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al., Endocrine Society. *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-88.
- <sup>4</sup> Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al.; Acromegaly Consensus Group. *A consensus on criteria for cure of acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3141-8.
- <sup>5</sup> Rosario PW, Calsolari MR. *Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units*. Pituitary 2012;15:179-83.
- <sup>6</sup> Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, et al. *High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly*. Clin Endocrinol 2005;63:161-7.
- <sup>7</sup> Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. *Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management*. Endocr Rev 2004;25:102-52.
- <sup>8</sup> Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, et al. *Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control*. Pituitary 2011;14:284-94.

## Nella pratica clinica, ci sono indicazioni in merito allo screening dell'ipotiroidismo nella popolazione generale?

Il medico di medicina generale, per le caratteristiche e la peculiarità del suo ruolo, è l'operatore sanitario con le maggiori potenzialità di svolgere compiutamente l'importante e sempre più enfatizzato compito di screening sanitario. Per rispondere alla specifica domanda, faremo riferimento alla recente Linea Guida di Pratica Clinica dell'*American Association of Clinical Endocrinologists* e dell'*American Thyroid Association*<sup>1</sup>.

Sebbene non ci sia unanime consenso circa lo screening dell'ipotiroidismo nella popolazione generale, le raccomandazioni, infatti, variano dalla negazione dell'utilità<sup>2,3</sup> all'esecuzione della procedura in tutti gli adulti di età  $\geq 35$  anni<sup>4</sup>, ci sono evidenze convincenti per l'esecuzione del test nella popolazione portatrice delle seguenti malattie:

- soggetti con malattie autoimmuni, quali, per esempio, il diabete mellito tipo 1, l'insufficienza surrenalica (morbo di Addison);
- soggetti con anemia perniciosa;
- soggetti con 1° grado di parentela a paziente con nota tiroidite cronica autoimmune o malattia di Hashimoto;
- soggetti con anamnesi positiva per radiazione del collo (iodio radioattivo per il trattamento dell'ipertiroidismo e radioterapia per patologie tumorali del collo e della testa);
- soggetti con anamnesi positiva per procedure di chirurgia della tiroide;
- soggetti con anomalie anatomiche della regione tiroidea all'esame clinico;
- soggetti con patologie psichiatriche;
- soggetti in trattamento con amiodarone o litio;
- soggetti sofferenti di alopecia, anemia di origine non chiara, aritmia cardiaca non-specifica, scompenso cardiaco, stipsi, dismenorrea, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, miopatia aspecifica, intervallo ECGrafico QT prolungato, vitiligine.

Come ben noto, il TSH è il test di Screening per la valutazione della funzione tiroidea. Nella popolazione sana, il valore alto normale di TSH è 4,5 mIU/L ed è bene sapere che il 95% della popolazione, senza evidenza di tireopatie, ha un TSH  $< 2,5$  mIU/L<sup>5</sup>.

Alla luce di quanto raccomandato dalle Linee Guida Internazionali, il numero dei soggetti nella popolazione generale a cui è indicata l'esecuzione di un test di screening per l'ipotiroidismo è tutt'altro che esiguo.

### Bibliografia

- 1 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al., for the American Association of Clinical Endocrinologists. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and The American Thyroid Association*. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
- 2 Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, et al. *Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology*. *BMJ* 1996;313:539-44.
- 3 Helfand M. *Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med* 2004;140:128-41.
- 4 Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. *American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction*. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-5.
- 5 Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid*. 2003;13:3-126.

**Marco Passamonti**

Medico di Medicina Generale,  
collaboratore Area Metabolica SIMG

**CORRISPONDENZA**

MARCO PASSAMONTI

mpassam@alice.it

## Diagnosi e trattamento dell'arteriopatia periferica

**Roberto Da Ros<sup>1</sup>**  
**Cesare Miranda<sup>2</sup>**  
**Guglielmo Ghisoni<sup>2</sup>**  
**Roberto Gagliardi<sup>2</sup>**  
**Cristiana Vermigli<sup>2</sup>**  
**Antonella Senesi<sup>2</sup>**  
**Iole Gaeta<sup>2</sup>**  
**Giuseppe Memoli<sup>2</sup>**  
**Rita Angioni<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Centro Diabetologico  
 Monfalcone-Gorizia,  
 AAS2 Bassa Friulana-Isontina;  
 Coordinatore Gruppo Vascolare AMD;  
<sup>2</sup> Gruppo Vascolare AMD

### Screening arteriopatia periferica

Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio devono eseguire annualmente:

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
- ECG basale;
- determinazione dell'indice di Winsor o indice caviglia braccio (ABI): se normale rivalutazione a 3-5 anni, se < 0,9 deve essere eseguito un ecodoppler degli arti inferiori.

### Esami di screening/diagnosi per l'arteriopatia periferica

**Indice caviglia braccio o ABI** (pressione tibiale posteriore/pressione omerale).

Interpretazione del risultato:

- > 1,3 arterie non comprimibili, non affidabile per calcificazioni;
- > 0,9 normale;
- 0,9-0,5 arteriopatia moderata;
- < 0,5 arteriopatia severa.

**Pressione all'alluce, esame** da eseguire se calcificazioni vasi tibiali.

TBI = pressione sistolica all'alluce/pressione sistolica brachiale.

Interpretazione del risultato:

- > 0,75 normale;
- < 0,75 indicativo di vasculopatia periferica;
- < 0,3 perfusione non sufficiente per una guarigione.

**Ossimetria transcutanea:** rappresenta l'unico esame funzionale, in grado di fornire un'indicazione sull'effettiva ossigenazione cutanea. Da eseguire in tutti i pazienti diabetici con ulcere cutanee agli arti inferiori, anche in assenza di dolori a riposo. Un valore di TcPO<sub>2</sub> < 20-25 mmHg conferma la diagnosi di arteriopatia severa.

### Ecocolor Doppler

I pazienti esaminati con gli esami di screening nei quali i valori sono indicativi o sospetti di arteriopatia periferica vengono avviati ad approfondimento diagnostico **non invasivo di II livello con EcoColor Doppler**. L'ecodoppler permette un inquadramento morfo-funzionale dell'albero arterioso.

Elementi fondamentali che devono essere presente in un'analisi ecocolor doppler:

- descrizione femorale comune e tipologia del flusso (flusso indiretto o post-stenotico può indirizzare verso patologia aorto/iliaca);
- descrizione della femorale superficiale (pervia/stenosi/occlusione, lunghezza occlusione);
- descrizione poplitea: parete e tipologia di flusso;
- presenza arterie pervie alla caviglia con tipologia di flusso.

### Glossario ecocolor doppler

- Flusso diretto: flusso in assenza di lesioni ostruttive.
- Flusso indiretto/da circoli collaterali: flusso post-occlusione o sub-occlusione.

#### CORRISPONDENZA

ROBERTO DA ROS  
 robertodaros73@gmail.com

- Flusso bifasico, trifasico: flusso in assenza di stenosi > 50%.
- Flusso monofasico: flusso post stenotico o post occlusivo.

**Diagnostica di terzo livello (TC-RMN-Arteriografia):** da utilizzare se EcoColorDoppler non dirimente.

**AngioTC:** ottimo studio della parete arteriosa, utile per pianificare le strategie e le tattiche di rivascularizzazione, soprattutto nella preparazione all'inserimento di stent, fondamentale nello studio distretto aorto-iliaco.

**AngioRMN:** studia in maniera ottimale l'aspetto perfusivo dell'asse arterioso. Buona risoluzione, valuta anche patologia estrinseca. Da non eseguire se presenza di insufficienza renale cronica con **GFR < 30 (controindicazione assoluta)**. Rappresenta la diagnostica di terzo livello di prima scelta.

Preferire TC se: presenza di stent o protesi metalliche, pace maker, claustrofobia.

**Arteriografia:** gold standard, esame di riferimento, da associare ad approccio terapeutico. Ottimo per studio settore sottopopliteo. Esame invasivo, da utilizzare soprattutto nella stessa seduta dell'angioplastica.

## Trattamento arteriopatia arti inferiori

Se lieve-moderata (no lesioni, no claudicatio invalidante):

- astensione dal fumo;
- correzione di tutti i fattori di rischio CV modificabili: iperglicemia, iperlipidemia, ipertensione arteriosa;
- trattamento con antiaggreganti piastrinici.

### Indicazioni alla rivascularizzazione

- Lesione trofica con TCPO2 < 30 mmHg.
- Ulcera adeguatamente trattata per 4-6 settimane senza evoluzione positiva e dopo esclusione di altri fattori condizionanti (malnutrizione, sottostante osteomielite).
- Claudicatio invalidante e/o dolore a riposo.

### Controindicazioni alla rivascularizzazione

- Aspettativa di vita < 6 mesi.
- Patologie psichiatriche.
- Flessione antalgica della gamba sulla coscia non riducibile.
- Allettamento cronico.
- Assenza di deambulazione.

### Scelta della tecnica di rivascularizzazione

Approccio angioplasty first. Quindi tentativo primario con angioplastica. Rivascularizzazione chirurgica se:

- ostruzioni della femorale comune e della sua biforcazione;
- occlusioni estremamente lunghe degli assi femoro-popliteo in assenza di controindicazioni ad intervento chirurgico.

**Follow up:** deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico, in caso di rivascularizzazione a 1, 6, 12 mesi e successivamente ogni 12 mesi.

**Importante, l'esecuzione** nei vasculopatici dell'ecografia

dell'aorta addominale, vista l'elevata presenza di patologia aneurismatica in concomitanza all'arteriopatia periferica.

## Vasculopatia tronchi sovraortici

### Indicazioni a esecuzione doppler TSA

- Pazienti con tia o ictus recente.
- Presenza di un soffio latero-cervicale.
- Cardiopatia ischemica.
- Pazienti che devono essere sottoposti a interventi di rivascularizzazione.
- Arteriopatologia periferica.
- Pazienti diabetici a elevato rischio di cardiopatia ischemica silente (score di rischio coronarico ukpds > 20%) calcolabile sul sito: [www.Dtu.Ox.Ac.Uk/riskengine/download.Php](http://www.Dtu.Ox.Ac.Uk/riskengine/download.Php).

#### Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata

##### Sintomatica

- precedenti eventi aterotrombotici;
- interventi di rivascularizzazione.

##### Non sintomatica

- arteriopatia periferica con ABI < 0,9;
- stenosi carotidea asintomatica > 50%;
- aneurisma aortico.

**Score di rischio coronarico (UKPDS) > 30% a 10 anni**

#### Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 aa più almeno uno dei seguenti:

- placche ateromasiche determinanti stenosi  $\geq 20\%$  del volume vasale in qualsiasi distretto;
- GFR < 30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>;
- neuropatia autonoma cardiaca;
- disfunzione erettile;
- familiarità di I grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (< 55 aa maschi; < 65 aa femmine).

#### Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 aa più almeno due dei seguenti:

- GFR < 60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>;
- micro- o macroalbuminuria;
- retinopatia laser-trattata/proliferante

## Ecocolordoppler TSA

Il referto deve comprendere:

- descrizione della parete vasale (regolarità della superficie interna, presenza di calcificazioni, spessore intima+media);
- presenza di placche ateromasiche e loro caratteristiche (regolarità della superficie, ecogenicità, continuità o meno del cappuccio);
- entità della riduzione del calibro del lume vasale causata dalla stenosi (%), lunghezza della lesione, sede);
- velocità e orientamento del flusso (spettro delle velocità, velocità di picco sistolico, variazioni rispetto alla sede di stenosi, inversione del flusso).

## Reperti ecodoppler TSA

### Placca

**Placca ipoecogena:** placca con contenuto lipidico e infiammatorio che risulta meno riflettente gli ultrasuoni (più scura).

**Placca iperecogena:** placca con struttura fibrosa/calcifica iper-riflettente gli ultrasuoni (immagine più chiara).

**Cono d'ombra:** mancanza d'immagine causata da placche calcifiche che impediscono il passaggio degli ultrasuoni.

### Stenosi

**Stenosi emodinamica:** stenosi superiore al 50%.

Una stenosi emodinamicamente rilevante della **carotide interna** è importante perché il territorio irrorato è quello cerebrale.

Una stenosi della **carotide esterna** ha valore limitato perché il territorio irrorato è solo il tessuto muscolare del capo.

La percentuale di stenosi viene determinata in base alla velocità del flusso, se velocità di flusso massima (velocità di picco sistolico o PSV) superiore a 125 cm/sec. è indicativa di una stenosi emodinamicamente rilevante (> 50%).

**Arterie vertebrali:** indicato solo l'orientamento del flusso, non attendibile il grado di stenosi.

### Indagini di secondo livello (AngioTC-AngioRM con mdc)

Da eseguire se:

- TIA o ictus minore nell'ultima settimana o con stenosi carotidea congrua di grado inferiore a 70%;
- dubbio sul grado di stenosi carotidea, specie se asintomatica;
- sospetto di lesione alta o bassa rispetto alla biforcazione carotidea o lesioni multiple tronchi sovraortici;
- studio intracranico.

### Tattamento vasculopatia tronchi sovraortici

**Pazienti sintomatici** (evento cerebrale o retinico congruo nei 6 mesi precedenti):

- stenosi < 50% non è indicata endoarteriectomia (TEA);
- stenosi tra 50 e 69% è indicata TEA, vantaggio modesto nei primi anni;
- se stenosi ≥ 70% TEA carotidea (valutata con metodo NASCET);
- endoarteriectomia precoce se tia o ictus + stenosi > 50%.

**Pazienti asintomatici** (rischio stroke 1% annuo se in terapia medica):

- intervento se stenosi > 70% con rischio operatorio < 3%.

### Terapia medica e controllo fattori di rischio nel paziente vascolare

- Controllo glicemico: terapia personalizzata;
- Controllo lipidico: statine prima scelta;
- Controllo pressorio: ACE-inibitori prima scelta;
- Esercizio fisico strutturato: almeno 30 min 3v a settimana.

### Obiettivi di trattamento:

Fumo di sigaretta	cessazione dal fumo
Controllo pressorio	PA ≤ 130/80 mmhg
Controllo lipidico	LDL ≤ 70 mg/dl Trigliceridi ≤ 150 mg/dl
Controllo glicemico	HbA <sub>1c</sub> ≤ 53 mmol/mol-7% o personalizzato

### Terapia antiaggregante PAD

#### Prevenzione primaria

Diabetici, età > 50 anni, PAD asintomatica: aspirina 75-100 mg/die (se allergia ASA: clopidogrel 75 mg).

#### Prevenzione secondaria

- PAD sintomatica (claudicatio intermittens): aspirina (75-100 mg/die) oppure clopidogrel (75 mg/die). No: doppia antiaggregazione e anticoagulanti.
- PAD sintomatica (claudicatio intermittens con riduzione esercizio fisico): ASA (75-100 mg/die) oppure clopidogrel (75 mg/die) + cilostazolo (100-200 mg/die). No pentossifillina, eparinoidi e prostanoidi.
- PAD sintomatica, ischemia critica o (in attesa di rivascularizzazione) aspirina (75-100 mg/die) oppure clopidogrel (75 mg/die).
- Dopo rivascularizzazione con ptca: aspirina (75-100 mg/die) + clopidogrel (75 mg/die) per 1 mese. Singola antiaggregazione a lungo termine.
- Dopo by-pass: aspirina (75-100 mg/die) + clopidogrel (75 mg/die) per 1 anno.

### Terapia antiaggregante vasculopatia TSA

- Stenosi carotidea asintomatica: ASA.
- paziente in attesa di TEA: ASA pre- e post-intervento.

### Bibliografia di riferimento

Consensus AMD/SICVE/SID/SIRM 2012.

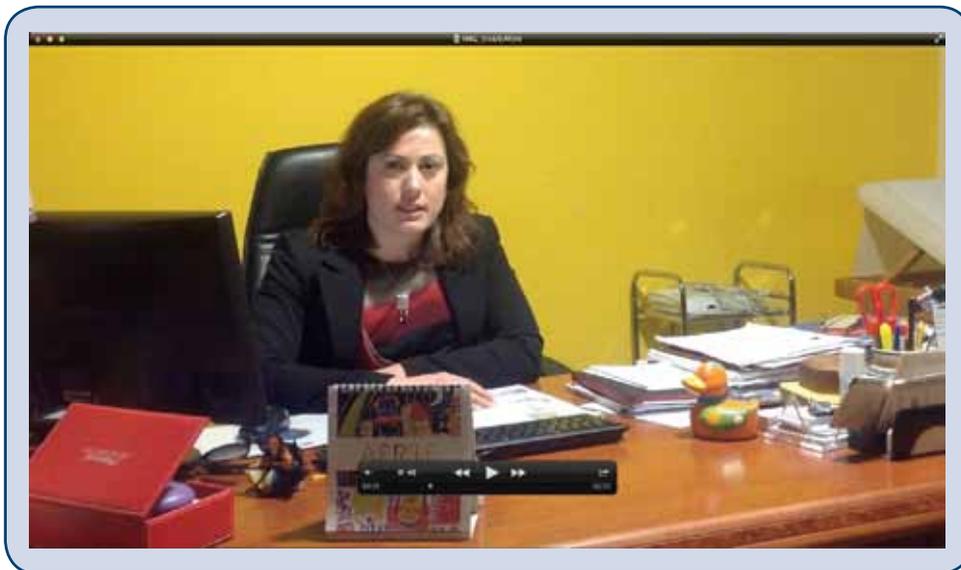
Linee guida GIUV.

Standard di cura - AMD-SID 2014.

Stroke 2014.

## Come assumere i farmaci per la tiroide

Mariagiovanna Ursino  
Introduzione di Umberto Alecci



[http://www.diabete-rivistamedia.it/pagina-paziente-tiroide-media-2\\_15/](http://www.diabete-rivistamedia.it/pagina-paziente-tiroide-media-2_15/)

### Punti chiave

1. L'ipotiroidismo è il malfunzionamento della ghiandola tiroide e può essere curato con la giusta dose di levotiroxina.
2. La levotiroxina è presente in commercio in diverse formulazioni ossia in compresse, in flaconi monodose e in gocce.
3. Le compresse di levotiroxina devono essere assunte al mattino, a stomaco vuoto e un'ora prima di fare colazione o di prendere il caffè.
4. Numerosi sono i farmaci che interferiscono con l'assorbimento della levotiroxina, per esempio quelli usati per la gastrite (inibitori di pompa protonica, antiacidi a base di alluminio, sucralfato), i sali di ferro per l'anemia, il carbonato di calcio, i farmaci usati nell'epilessia (carbamazepina, fenitoina), quelli per abbassare il colesterolo (lovastatina, simvastatina) o per regolare il ritmo cardiaco (amiodarone).
5. È sempre consigliabile un accurato controllo del trattamento da parte del medico, che adeguerà le dosi di levotiroxina e la durata della terapia secondo le necessità del singolo paziente.

**MARIAGIOVANNA URSINO**  
mariagiovanna.ursino@gmail.com

**UMBERTO ALECCI**  
umalecci@gmail.com



# CONCORSO FOTOGRAFICO



organizzato dalla rivista **MEDIA**



## “Fotografiamo **il Diabete**”

**Secondo classificato**

**“Pesce azzurro”**

*Corrado Artale*



**Vedi tutte le foto che hanno  
partecipato al concorso**



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

*Da 15 anni accanto ai  
Medici che curano il diabete*

[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

## Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer  
(IDIBAPS) Barcelona, Spain

### CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO  
antonio.ceriello@hotmail.it

## Il trattamento chirurgico dei pazienti con sindrome metabolica

La sindrome metabolica è strettamente associata con obesità patologica e porta a un aumento del rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari e la mortalità correlata. La chirurgia bariatrica è considerata un'opzione efficace per la gestione di questa condizione. Alcune meta-analisi, e in particolare una meta-analisi Cochrane, suggeriscono che la chirurgia bariatrica può ridurre in modo significativo il peso corporeo, risolvere o curare molti degli effetti della sindrome metabolica, tra cui il diabete tipo 2, l'ipertensione, l'iperlipidemia e migliorare la sopravvivenza a lungo termine. La chirurgia, in aggiunta alla terapia esistente, potrebbe quindi essere considerata un trattamento ottimale per i pazienti con sindrome metabolica e obesità patologica.

## Il trattamento chirurgico del diabete tipo 2 in pazienti in sovrappeso e obesi

La prevalenza di diabete aumenta in tutto il mondo e la maggior parte dei casi è di diabete tipo 2, che è fortemente associato con una diminuita attività fisica e l'obesità. La relazione tra diabete tipo 2 e l'obesità è stata stabilita da due studi di popolazione che mostrano che il rischio relativo, aggiustato per età, di sviluppare diabete tipo 2 per le persone con un indice di massa

## Chirurgia bariatrica e diabete

corporea (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> è 93 (95% intervallo di confidenza (IC) = 81-107) per le donne e 42 (95% IC 22-81) per gli uomini rispetto a coloro che hanno un BMI  $< 22$  e  $< 23$  kg/m<sup>2</sup>, rispettivamente. Il tasso di mortalità tra le persone con diabete tipo 2 è aumentato a causa della maggiore incidenza di malattia macrovascolare.

L'obiettivo principale del trattamento del diabete tipo 2 è la prevenzione di queste complicanze. Tuttavia, il vantaggio di ottimizzare la glicemia per prevenire la mortalità cardiovascolare non è chiaro. Recenti metanalisi di studi randomizzati e controllati (RCT), che hanno messo a confronto il controllo glicemico intensivo con il controllo glicemico convenzionale, non hanno mostrato significative differenze per la mortalità cardiovascolare. Inoltre, il controllo glicemico intensivo aumenta il rischio d'ipoglicemia.

La maggior parte dei pazienti diabetici tipo 2 è in sovrappeso o obesa (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) e ha aumentato l'adiposità viscerale. Inoltre, si ritiene che l'accumulo di lipidi in organi quali il fegato, muscolo scheletrico, e b-cellule del pancreas, possa indurre resistenza all'insulina e sindrome metabolica con aumento del rischio cardiovascolare attraverso un processo noto come "lipotossicità". La perdita di peso è in grado di ripristinare la sensibilità all'insulina e, in alcuni pazienti, può anche determinare la remissione del diabete tipo 2. Tuttavia, il mantenimento del peso con la terapia medica e dietetica convenzionale è un problema e la maggior parte dei pazienti riacquista il peso nel tempo. L'incapacità di mantenere la perdita di peso favorisce la comparsa del diabete tipo 2.

La chirurgia bariatrica può offrire una soluzione più duratura. Recenti meta-analisi di 16 studi, con 6.131 pazienti e con una media di 17,3 mesi di follow-up, hanno provato che la chirurgia bariatrica può essere superiore alla terapia medica convenzionale nel raggiungimento di una maggiore perdita di peso, nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> e glicemia a digiuno e nel favorire la remissione del diabete. La percentuale di remissione complessiva del diabete tipo 2 in questa meta-analisi era del 63,5% con la chirurgia bariatrica contro il 15,6% del gruppo convenzionale ( $p < 0,001$ ). Questi dati sono stati anche confermati in singoli studi. Tuttavia, la definizione di remissione del diabete tipo 2 varia tra gli studi. Per standardizzare la definizione di remissione completa del diabete tipo 2 dopo chirurgia bariatrica, l'*American Diabetes Association* (ADA) ha suggerito una definizione basata sul ritorno a valori "normali" di indici del metabolismo del glucosio (HbA<sub>1c</sub> e FPG) per almeno 1 anno, senza assunzione di farmaci anti-diabetici.

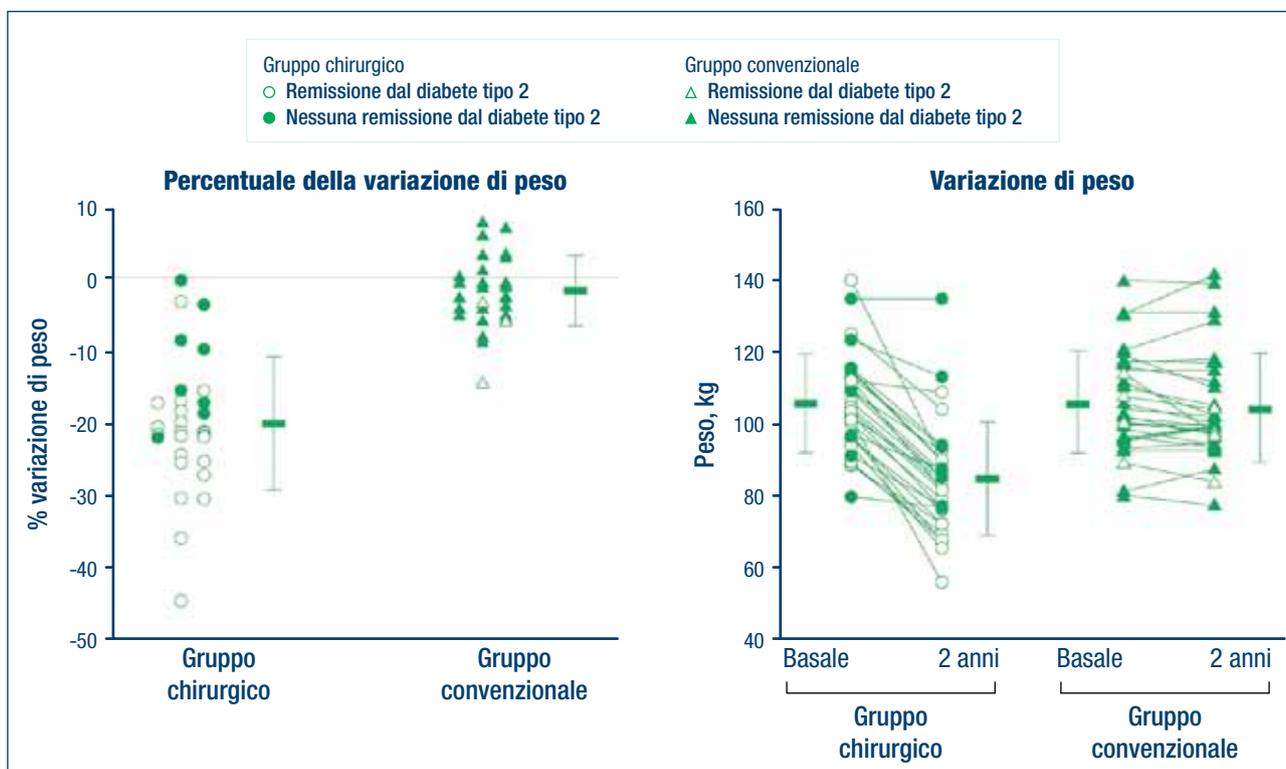
Tre studi hanno confrontato il trattamento convenzionale con vari tipi di procedure chirurgiche nel trattamento del diabete tipo 2. Dixon et al. hanno studiato un totale di 60 pazienti obesi (BMI 30-40 kg/m<sup>2</sup>) con recente diagnosi ( $< 2$  anni) di diabete tipo 2, randomizzati al banding gastrico regolabile laparoscopico (AGB) e modifica dello stile di vita o a un ridotto apporto energetico con una maggiore attività fisica. Prima dell'intervento il 90% dei pazienti aveva un trattamento farmacologico per il diabete. Al basale l'HbA<sub>1c</sub> media dei gruppi era in chirurgia del 7,8 e del 7,6% nel trattamento convenzio-

nale. La remissione del diabete tipo 2 (FPG < 7,0 mmol/L e HbA<sub>1c</sub> < 6,2%, in assenza di terapia ipoglicemizzante) a 2 anni è stata il 73% nel gruppo di chirurgia e il 13% nel gruppo in trattamento tradizionale ( $p < ,001$ ) (Fig. 1). Nel gruppo chirurgico non si sono verificate complicanze maggiori e il 10% dei pazienti in chirurgia ha avuto necessità di una revisione entro 1 anno. Come atteso, il grado di perdita di peso post-operatorio è stato molto ben correlato con la remissione del diabete. Ikrumuddin et al. in uno studio multicentrico hanno messo a confronto in pazienti con diabete tipo 2, con una durata minima di malattia di 6 mesi e BMI tra 30 e 40 kg/m<sup>2</sup>, il Roux-en-Y bypass gastrico (RYGB) con lo stile di vita e gestione medica intensiva. Un totale di 60 pazienti è stato incluso in ciascun gruppo. Dopo 1 anno, il 49% dei pazienti in RYGB e il 19% in trattamento convenzionale hanno conseguito l'endpoint primario (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, livello di colesterolo < 2,59 mmol/L e pressione sistolica < 130 mmHg) (Fig. 2). Una HbA<sub>1c</sub> < 6,0% è stata osservata nel 44% del RYGB e nel 9% nel management

medico. Mingrone et al. hanno randomizzato 60 pazienti con diabete tipo 2, con una durata minima di malattia di 5 anni e BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, al trattamento medico convenzionale o a un intervento chirurgico [bypass gastrico o diversione biliopancreatica (BPD)]. La remissione del diabete tipo 2 a 2 anni (FPG < 5,6 mmol/L, HbA<sub>1c</sub> < 6,5%, senza farmaci anti-diabetici) è stata osservata nel 75% di bypass gastrico e nel 95% di BPD. Nessun paziente del gruppo in terapia convenzionale ha raggiunto l'obiettivo. Un paziente in ogni gruppo chirurgico ha richiesto un'operazione supplementare entro 1 anno dopo la chirurgia primaria. Tre studi hanno incluso pazienti con diabete tipo 2 e BMI inferiore rispetto a quello attualmente raccomandato per il trattamento chirurgico. In tutti gli studi l'intervento chirurgico è stato superiore allo stile di vita per raggiungere il controllo glicemico. Questi dati suggerirebbero che i pazienti con BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup> potrebbero beneficiare del trattamento chirurgico. Tuttavia un follow-up a lungo termine è necessario per trarre conclusioni definitive.

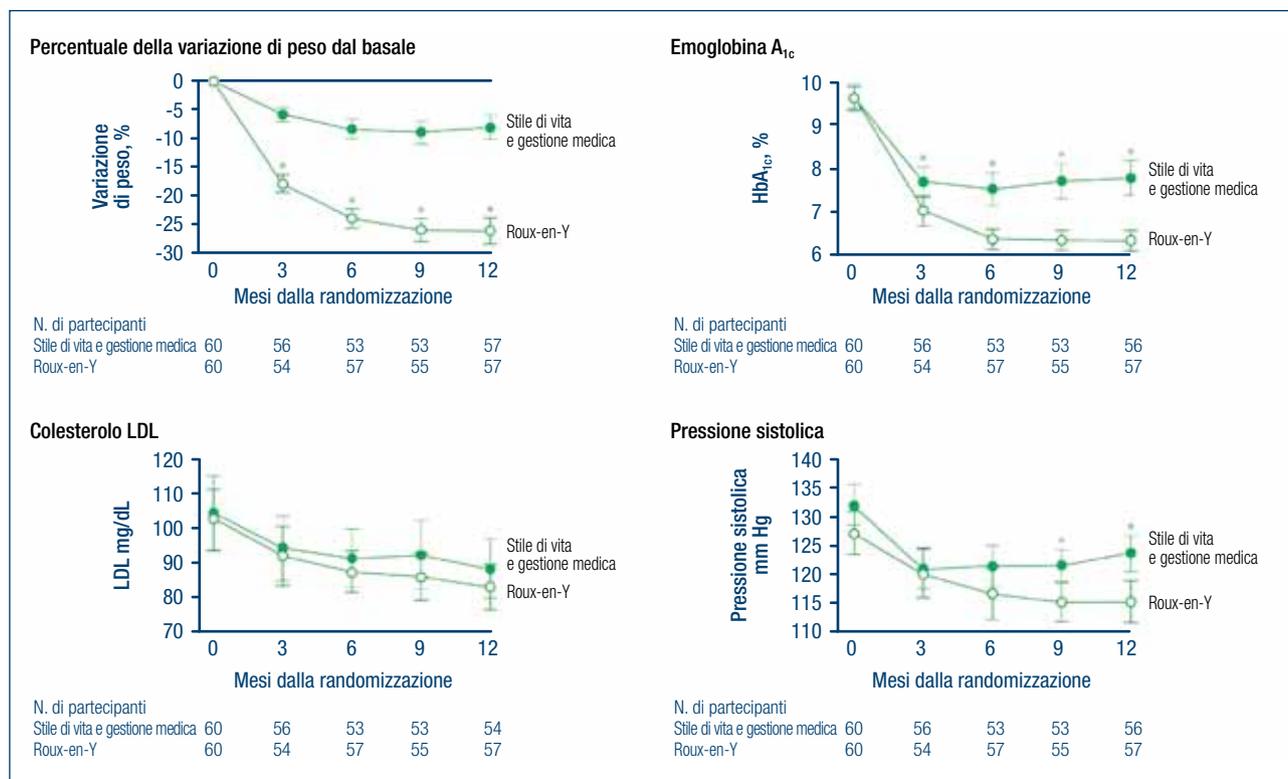
## Risultati a lungo termine del trattamento chirurgico del diabete tipo 2

Lo studio SOS presenta il più lungo follow disponibile dei pazienti dopo chirurgia bariatrica. È uno studio prospettico che confronta la chirurgia con un approccio convenzionale per trattamento per l'obesità, nel quale, però, sono inoltre disponibili i dati sull'incidenza e la remissione di diabete tipo 2. Dopo 10 anni, l'incidenza di diabete tipo 2 è significativamente bassa nel gruppo chirurgico (7% vs 24%,  $p < 0,001$ ). I pazienti dopo l'intervento chirurgico hanno mostrato una maggiore probabilità di avere la remissione del diabete tipo 2; tuttavia, il tasso di remissione dopo 10 anni era la metà di quello osservato dopo 2 anni, 36 e 72%, rispettivamente. Similmente, la ricomparsa del diabete tipo 2 dopo chirurgia bariatrica è stata osservata anche in altri studi, con il 19-43% dei pazienti che iniziano farmaci anti-diabetici 5 o più anni dopo la chirurgia. Maggiore tasso di recidi-



**Figura 1.**

Remissione dal diabete tipo 2 e perdita di peso nei soggetti trattati con chirurgia bariatrica o approccio tradizionale. I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard (da Dixon et al., 2008, mod.).

**Figura 2.**

Effetti del bypass gastrico in confronto alla terapia tradizionale su riduzione del peso, HbA<sub>1c</sub>, LDL e pressione arteriosa in diabetici tipo 2. I dati sono espressi come media ± errore standard (da Ikramuddin et al., 2013, mod.).

va del diabete tipo 2 è stato osservato tra i pazienti che riacquistano peso e tra coloro che sono stati trattati con insulina prima dell'intervento. Tuttavia, nonostante che circa la metà dei pazienti abbia avuto bisogno di farmaci anti-diabetici, si osserva comunque un migliore controllo della malattia rispetto a prima della chirurgia e un minor rischio di complicanze macrovascolari. Nello studio SOS è stata trovata una significativa riduzione del 44% nell'incidenza d'infarto miocardico a 13 anni nel sottogruppo di pazienti con diabete tipo 2.

## Tecniche chirurgiche a confronto: bypass gastrico e sleeve gastrectomy

Una recente meta-analisi ha cercato di confrontare bypass gastrico a *sleeve gastrectomy* nel trattamento del diabete tipo 2. La conclusione è stata che il bypass gastrico è più efficace per il trattamento del diabete tipo 2. Comunque, finora, nessuna

conclusione definitiva può essere tratta su quale procedura è più efficace nel trattamento di diabete tipo 2. Studi randomizzati sono necessari per rispondere a questa domanda in futuro. Bisogna considerare che anche se la *sleeve gastrectomy* è risultata inferiore nel trattamento del diabete tipo 2, dovrebbe comunque essere presa in considerazione quando è pianificato un intervento chirurgico per i pazienti con diabete tipo 2. In caso di problemi, può essere facilmente convertita in bypass gastrico o in altre soluzioni chirurgiche.

## Possibili meccanismi favorenti il controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica

La perdita di peso, come discusso in precedenza, ha influenza sul controllo del diabete tipo 2. Nonostante la perdita di peso, a breve termine (7 giorni), la sola restrizione calorica può aumentare la sensibilità e la secrezione di insulina. Inoltre, è stato

osservato che il controllo metabolico peggiora con l'aumento dell'importo totale di calorie, anche se la perdita di peso è mantenuta. La restrizione calorica può in parte spiegare il rapido miglioramento della glicemia dopo la chirurgia bariatrica ma altri meccanismi possono svolgere un ruolo importante.

La teoria delle incretine suggerisce che l'aumentato rilascio del *glucagone-like peptide-1* (GLP-1) e del peptide YY (PYY), a causa del rapido arrivo dei nutrienti alla parte distale piccolo intestino, è responsabile di un migliore metabolismo del glucosio.

Un'altra teoria si concentra sul ruolo dell'esclusione di nutrienti dal duodeno e digiuno. Questa teoria suggerisce che l'arrivo diretto di nutrienti nel piccolo intestino prossimale può stimolare il rilascio di un non identificato fattore anti-incretinico, che sarebbe responsabile di una diminuzione della secrezione di incretine.

Tuttavia, negli ultimi anni si è costatato che il GLP-1, l'aumento di perdita di peso e il metabolismo del glucosio migliorano anche dopo *sleeve gastrectomy*, operazione in cui

i nutrienti sono a diretto contatto con l'intestino prossimale.

Recentemente è stata proposta l'ipotesi "intestino/regolazione epatica". Si suggerisce che l'arrivo di cibo nel piccolo intestino distale dopo bypass gastrico attivi gli enzimi gluconeogenici e aumenti le concentrazioni di glucosio nella vena porta. Ciò si traduce in una maggiore soppressione della produzione di glucosio epatico da parte dell'insulina e in un miglioramento dell'omeostasi del glucosio.

Recenti studi dimostrano che i cambiamenti di microbiota umano potrebbero avere un impatto sulla perdita di peso e sul controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica. L'intestino crasso ha una varietà di microbi responsabili di diversi processi metabolici. I *bacteroidetes* e i *firmicutes* sono dominanti nell'intestino umano. Nelle persone obese vi è una carica ridotta di *bacteroidetes*, mentre gli individui con diabete hanno ridotte quantità di *firmicutes* e clostridi. Il bypass gastrico può alterare la popolazione microbiota con riduzione proporzionale in *firmicutes* e aumento della gammadproteobacteria. Tuttavia, l'impatto del microbiota sul metabolismo e i cambia-

menti osservati dopo RYGB non sono pienamente compresi.

## Gestione integrata del paziente nel post-chirurgico

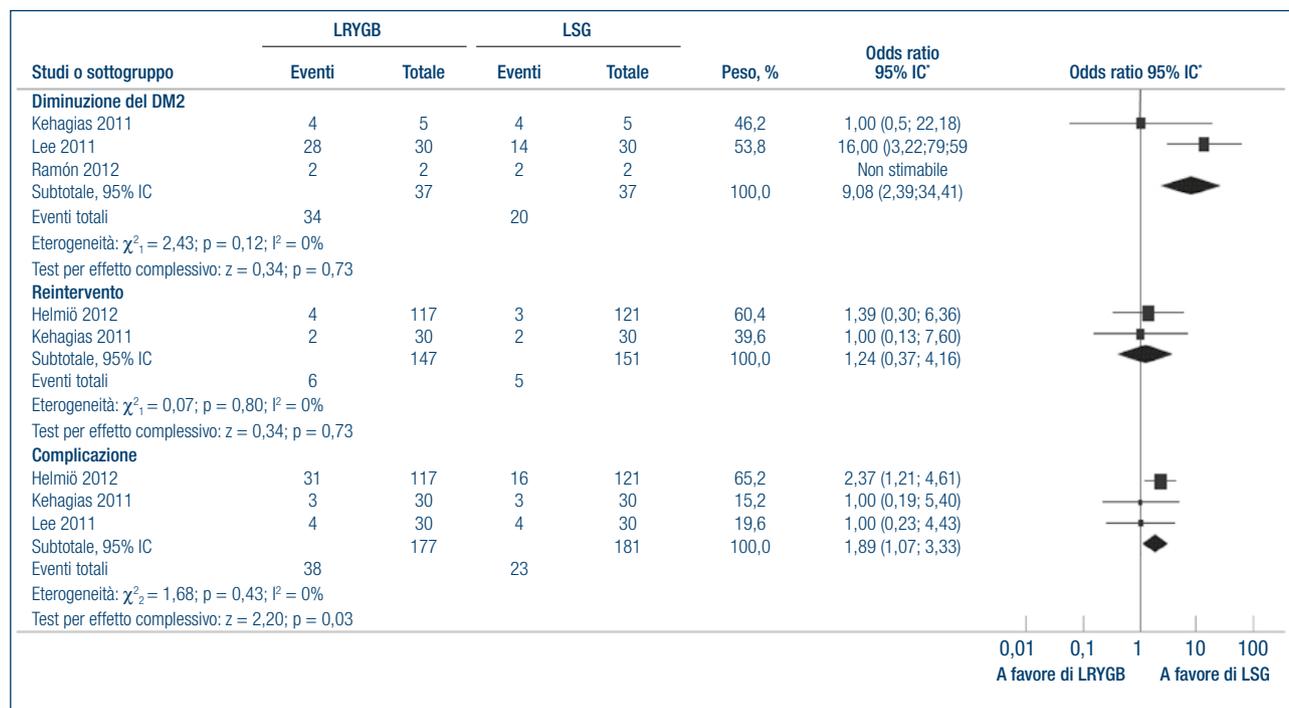
L'obesità patologica è una malattia permanente. Il medico curante è responsabile per il follow-up non solo prima, ma soprattutto dopo l'operazione. Ragionevolmente, il risultato del trattamento è legato, tra gli altri fattori, alla capacità del paziente di aderire a un follow-up a lungo termine. I pazienti devono essere istruiti sull'importanza del consumo di adeguate quantità di proteine per evitare una sproporzionata perdita di massa magra e sull'evitare l'ingestione di cibi molto dolci per prevenire la sindrome *dumping*. I pazienti diabetici dovrebbero avere un aggiustamento della terapia senza ritardi dopo l'intervento, al fine di minimizzare i rischi d'ipoglicemia. Nella maggior parte dei pazienti i farmaci possono essere sospesi durante il primo o il secondo giorno post-operatorio.

Una valutazione psicologica è obbligatoria per tutti i pazienti prima della chirurgia ba-

riatrice. I pazienti devono procedere a una valutazione della loro capacità di apprendere i cambiamenti nutrizionali e comportamentali dopo l'operazione. Dopo l'intervento chirurgico, soprattutto RYGB, i pazienti dovrebbero eliminare l'assunzione di alcol. Ogni paziente deve essere sottoposto a una corretta valutazione nutrizionale, prima della chirurgia bariatrica ed essere quindi seguiti da un nutrizionista che ha familiarità con il tipo di dieta da avviarsi nel post-operatorio. Inoltre, i pazienti devono essere avvisati di masticare con attenzione piccoli bocconi di cibo prima di deglutire e anche di seguire una sana alimentazione, con un apporto minimo proteico da 1,0 a 1,5 g/kg di peso corporeo ideale al giorno. Una supplementazione nutrizionale normale per i pazienti dopo chirurgia bariatrica dovrebbe contenere multivitamine e integratori minerali.

## Il futuro della chirurgia bariatrica

Il trattamento chirurgico del diabete tipo 2 migliora il controllo glicemico e permette la remissione a lungo termine in almeno un terzo dei casi. Tuttavia, il trattamento chi-



**Figura 3.**

Meta-analisi degli studi che hanno confrontato la remissione del diabete tipo 2 (DM2), reintervento e tassi di complicanze tra Roux-en-Y bypass gastrico (LRYGB) e *sleeve gastrectomy* (LSG) (da Li et al., 2013, mod.).

chirurgico sembra essere molto più vantaggioso nel prevenire piuttosto che curare il diabete tipo 2. Le persone con IGT sono ad alto rischio per lo sviluppo di diabete e malattia macrovascolare. Lo studio SOS mostra che la chirurgia bariatrica sostanzialmente diminuisce l'incidenza di diabete tipo 2, in particolare tra i pazienti con IGT. Studi futuri dovrebbero esplorare i benefici del trattamento chirurgico in soggetti con IGT. L'altra questione importante è l'impatto di un intervento chirurgico sulla malattia microvascolare. È noto che un buon controllo del diabete, anche con i farmaci, può ridurre il rischio di complicazioni microvascolari tra i pazienti con diabete tipo 2. Nessuno studio ha esplorato l'effetto della chirurgia bariatrica nel ridurre le complicanze microvascolari del diabete tipo 2. Tali dati potrebbero migliorare la nostra conoscenza circa l'efficienza della chirurgia bariatrica nel trattamento di diabete tipo 2. Dati a lungo termine sono anche necessari per valutare l'effetto della chirurgia bariatrica sulle complicanze macrovascolari. Infine, anche se i dati sono molto incorag-

gianti, è evidente che questo tipo di approccio per curare il diabete deve essere riservato ai soli pazienti fortemente motivati e adeguatamente informati circa l'implicazione che una tale procedura chirurgica avrà sulla loro vita futura.

### Bibliografia di riferimento

- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. *How do we define cure of diabetes?* Diabetes Care 2009;32:2133-5.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. *Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects.* N Engl J Med 2012;367:695-704.
- Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. *Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.* JAMA 2008;299:316-23.
- Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. *Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial.* JAMA 2013;309:2240-9.
- Jiménez A, Ceriello A, Casamitjana R, et al. *Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy is associated with a distinct glycemic profile.* Ann Surg 2015;261:316-22.
- Li JF, Lai DD, Ni B, et al. *Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Can J Surg 2013;56:E158-E164.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. *Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes.* N Engl J Med 2012;366:1577-85.
- Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. *Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis.* Obes Surg 2014;24:437-55.
- Sjostrom L. *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – A prospective controlled intervention study of bariatric surgery.* J Intern Med 2013;273:219-34.
- Yamamoto H, Kaida S, Yamaguchi T, et al. *Potential mechanisms mediating improved glycemic control after bariatric/metabolic surgery.* Surg Today 2015 Feb 21 [Epub ahead of print].

# Exenatide LAR al posto di insulina glargine in paziente affetta da diabete mellito tipo 2, obesità, ipertensione arteriosa e dislipidemia mista

Giunge in ambulatorio, inviata dal curante per diabete scompensato, una paziente di 46 anni.

Anamnesi familiare positiva per diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia mista e cardiopatia ischemica (padre) e obesità (madre).

All'età di 20 anni diagnosi di obesità (ha seguito nel corso degli anni numerosi schemi di dietoterapia con scarsi risultati). All'età di 30 anni diagnosi di diabete gestazionale e ipertensione arteriosa.

All'età di 38 anni diagnosi di diabete tipo 2 e dislipidemia mista (instaurate metformina 500 mg x 3 e atorvastatina 10 mg/die). All'età di 42 anni inizia terapia con associazione metformina 1.500 mg/die (dose massima tollerata) + insulina glargine (titolata fino a 30 UI s.c. ore 21).

Negli ultimi 4 anni l'emoglobina glicata è oscillata da 7,8 a 8,8%.

## Esame obiettivo

- H = 163 cm
- Kg = 103
- BMI = 38,8
- Circonferenza addominale = 108 cm
- PA = 130/75
- Glicemia basale = 151 mg/dl
- Glicemia post-prandiale = 210 mg/dl
- HbA<sub>1c</sub> = 8,5 %
- Colesterolo totale = 179 mg/dl
- Trigliceridi = 85 mg/dl
- HDL = 44 mg/dl
- LDL = 118 mg/dl
- Creatinina = 0,7 mg/dl
- AST = 70
- ALT = 69
- Gamma-GT = 55

Terapia in atto:

- metformina 500 mg (1 cp x 3 dopo i 3 pasti principali);
- insulina glargine 30 UI s.c. ore 21;
- telmisartan 80 mg + idroclorotiazide 12,5 mg (1 cp ore 8);
- atorvastatina 10 mg (1 cp ore 20).

La paziente ha esibito un'ecografia addome che evidenziava steatosi epatica, un ecocolor Doppler dei vasi epiaortici nella norma (IMT 0,8 mm), fundus e tono oculari nella norma, ECG ed ecocardiogramma nella norma.

I profili glicemici domiciliari denotavano valori basali da 140 a 170 mg/dl e post-prandiali da 190 a 250 mg/dl.

È stata inviata alla dietista che ha prescritto una dieta ipocalorica personalizzata da 1.500 Kcal e abbiamo impostato un programma di attività fisica settimanale. Per quanto riguarda la terapia farmacologica si optava per la sostituzione dell'insulina glargine con exenatide LAR (*Long Acting Release*), agonista del recettore del GLP-1, 2 mg in monosomministrazione sottocutanea settimanale in associazione a metformina *slow-release* 2 g in monosomministrazione serale.

Veniva effettuata, dal personale infermieristico, istruzione riguardo la tecnica di preparazione della sospensione iniettabile.

Contestualmente, per ottimizzare il quadro lipidemico e per la presenza di steatosi epatica, veniva impostata terapia con atorvastatina 20 mg/die.

Abbiamo fissato un appuntamento dopo 2 mesi: alla visita la paziente dovrà esibire dosaggio della HbA<sub>1c</sub>, glicemia, indici di funzionalità epatica, renale e microalbuminuria.

## Francesco Caraffa

Dirigente Medico, SSD Diabetologia e Malattie Metaboliche "A", ASL TO4, Presidio Ospedaliero Riunito "CIRIÈ - LANZO Torinese"

### CORRISPONDENZA

FRANCESCO CARAFFA  
fcaraffa@aslto4.piemonte.it

## Follow-up

La paziente ci ha comunicato settimanalmente i profili glicemici e i suoi progressi nella riduzione del peso corporeo, ci ha chiesto consigli per dubbi subentrati inerentemente al regime dietetico impostato e ci ha rassicurato sull'assenza di disturbi gastro-intestinali.

Dopo 2 mesi la paziente presentava un calo ponderale di 7 kg. Circonferenza addominale = 103 cm (-5 cm).

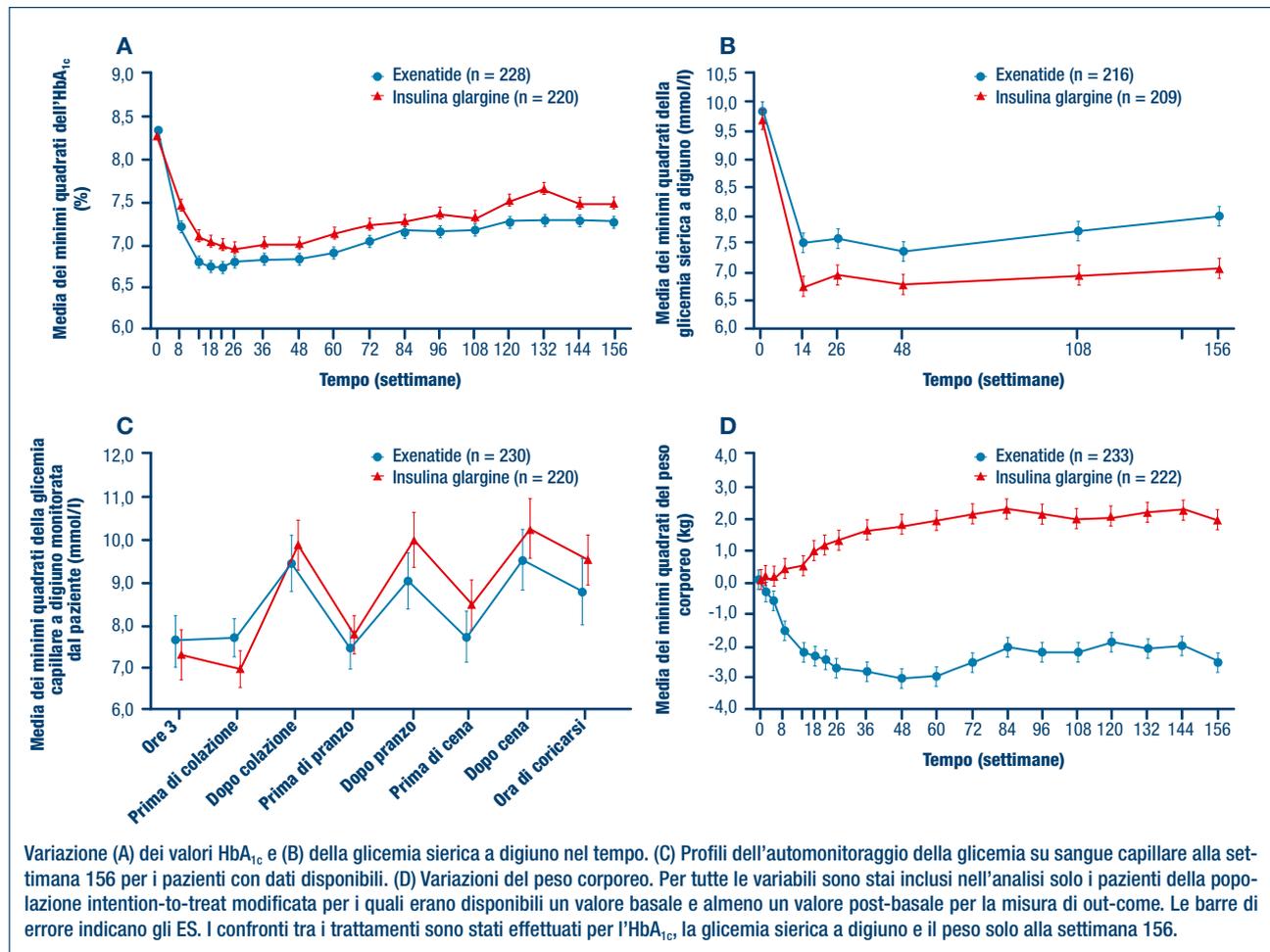
Ematochimici: glicemia basale 99 mg/dl, emoglobina glicata 7,2% (56 mmol/mol), colesterolo LDL 87 mg/dl, AST 26 UI/L, ALT 26 UI/L, eGFR 95 CKD-EPI, normoalbuminuria.

Veniva, quindi, confermata la terapia in atto e si fissava appuntamento ambulatoriale dopo 4 mesi.

## Discussione

Exenatide LAR, agonista del recettore del GLP-1 con formulazione a rilascio prolungato a lunga durata d'azione, in virtù del regime posologico semplificato (monosomministrazione settimanale), ha enormemente migliorato l'aderenza alla terapia da parte del paziente e ha offerto al diabetologo l'opportunità di ottimizzare il compenso glico-metabolico, di migliorare la compliance del paziente e di evitare l'utilizzo di farmaci che inducono incremento ponderale e rischio ipoglicemico.

Lo studio DURATION 3 ha confrontato exenatide LAR 2 mg una volta a settimana con insulina glargine giornaliera titolata a target glicemico in pazienti affetti da diabete tipo 2 non responsivi alla terapia con ipoglicemizzanti.



**Figura 1.** Misure dell'outcome primario e degli outcome secondari di efficacia.

mizzanti orali. Dopo 26 settimane di trattamento, exenatide LAR una volta a settimana ha dato risultati migliori nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> rispetto al trattamento con insulina glargine e ha prodotto una progressiva riduzione del peso corporeo.

L'estensione a 156 settimane (3 anni) dello studio DURATION 3 ha dimostrato che il valore medio di HbA<sub>1c</sub> è risultato inferiore nei pazienti trattati con exenatide LAR (-1,01%) rispetto a quelli trattati con insulina glargine (-0,81%) e che la variazione media del calo ponderale si è attestata a -2,49 kg per exenatide LAR e a +2,1 kg

per insulina glargine. Nel gruppo exenatide LAR sono stati inoltre osservati una riduzione della circonferenza addominale e un miglioramento dei parametri della qualità di vita correlata al calo ponderale (autostima, attività sessuale, ecc.).

I risultati ottenuti in questo studio suggeriscono che gli agonisti del recettore del GLP-1 potrebbero rappresentare un'opzione di trattamento appropriata da prendere in considerazione prima dell'inizio della terapia insulinica anche in pazienti con livelli di HbA<sub>1c</sub> molto elevati, pari all'8,5% (69 mmol/mol) o superiori, per i

quali l'insulina rappresenta il trattamento di elezione.

### Bibliografia di riferimento

- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. *Once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION 3): an open label randomised trial.* Lancet 2010;375:2234-43.
- Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. *Once-weekly exenatide versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION 3): 3-year results of an open-label randomised trial.* Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:464-73.

## Caso clinico

Luca B., commercialista di 59 anni sposato con due figli, è affetto da diabete mellito tipo 2 da 20 anni, conduce una vita molto sedentaria ed è in evidente sovrappeso corporeo. Circa tre mesi fa è stato ricoverato per infarto miocardico anteriore trattato con angioplastica dell'arteria interventricolare anteriore e della coronaria destra. All'ecocardiogramma, effettuato in dimissione, permaneva una lieve disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione del 48% senza segni o sintomi di scompenso cardiaco. Dopo la dimissione il paziente ha seguito la seguente terapia ipoglicemizzante prescritta in ospedale: analogo rapido dell'insulina 5 UI ai tre pasti e analogo lento 10 UI la sera. La HbA<sub>1c</sub> rilevata durante il ricovero era 7,8% (62 mmol/mol).

In anamnesi, oltre alla diagnosi di diabete, si rileva ipertensione arteriosa, dislipidemia mista, lieve insufficienza renale cronica con attuale filtrato glomerulare nei limiti della norma (eGFR: 62 ml/min) e coxartrosi bilaterale.

Alla visita odierna, richiesta dopo la dimissione dal Reparto di Cardiologia della Geriatria di Careggi (Firenze), sono da segnalare i seguenti rilievi clinici:

- BMI 40,4;
- pressione arteriosa 145/90 mmHg;
- creatinina 1,2 mg/dl;
- glicemia a digiuno 135 mg/dl.

Il paziente porta in visione le glicemie domiciliari delle ultime due settimane, che mostrano valori di glicemia ottimali con rare iperglicemie postprandiali e saltuarie ipo-

glicemie lievi preprandiali. Dopo la dimissione riferisce ulteriore aumento di peso con attacchi di fame incontrollabili, spesso successivi a lievi episodi ipoglicemici.

Abbiamo deciso, visto l'ottimale controllo glicemico (ottenuto con basse dosi di insulina), gli episodi ipoglicemici e l'aumento di peso, di tentare la sostituzione della terapia insulinica intensiva con metformina a dosaggi massimali (da raggiungere gradualmente) ed exenatide LAR, 1 volta a settimana. Inoltre, il paziente ha iniziato un percorso educativo, con tecniche cognitivo-comportamentali di gruppo, in modo da migliorare le sue abitudini alimentari e incrementare l'attività fisica.

Dopo tre mesi, il paziente torna al controllo, visibilmente soddisfatto dell'attuale stato di salute; il peso corporeo si è lievemente ridotto (c.a. 6 kg), con profili glicemici domiciliari sostanzialmente inalterati rispetto a quando era in trattamento con insulina. Da segnalare come nelle prime 4 settimane i valori fossero mediamente aumentati, con un miglioramento nei due mesi successivi. I valori di emoglobina glicata si sono lievemente ridotti a 7,5% (58 mmol/mol), pertanto si decide di proseguire con la terapia attuale.

Exenatide LAR appartiene a una nuova categoria di ipoglicemizzanti (long-acting degli agonisti del recettore del GLP-1), che hanno dimostrato una potenza ipoglicemizzante superiore ad altri farmaci orali per la cura del diabete, senza indurre ipoglicemie e con effetti positivi sul peso corporeo<sup>1,2</sup>.

La terapia insulinica, con la quale era sta-

to dimesso dopo l'evento acuto, aveva l'indubbio vantaggio di controllare in maniera ottimale il compenso glicometabolico ma esponeva il paziente al rischio ipoglicemico e di ulteriore aumento del peso corporeo. A nostro avviso, la sostituzione della terapia insulinica con un analogo del GLP-1 potrebbe avere effetti benefici migliori in quanto, a parità di controllo glicometabolico, potrebbe ridurre significativamente il proprio peso corporeo, come già sta dimostrando. Luca è affetto, inoltre, da cardiopatia ischemica post-infartuale e, visti gli ipotetici effetti cardioprotettivi (riduzione del peso corporeo, pressione arteriosa, assetto lipidico, ecc.) emersi da metanalisi di trial clinici di fase 2 e 3 con analoghi del GLP-1<sup>1</sup>, tale scelta potrebbe rivelarsi la più appropriata.

### Bibliografia

- 1 Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Diabetes Obesity and Metabolism 2014;16:38-47.
- 2 Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis*. Exp Diabetes Res. 2012;2012:672658.
- 3 Wang B, Zhong J, Lin H, et al. *Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials*. Diabetes Obesity and Metabolism 2013;15:737-49.

**Emilia Frati**

Cardiologia e Medicina Geriatrica,  
DH Diabetologico, AOU Careggi

**CORRISPONDENZA**

EMILIA FRATI  
emiliafrati@libero.it

**Maria Rosa Fittipaldi****Antonio Zinno****Donato Mattia**U.O. Medicina Interna,  
Ospedale San Francesco d'Assisi,  
Oliveto Citra, Salerno**CORRISPONDENZA**MARIA ROSA FITTIPALDI  
mrfittipaldi@yahoo.it

## Efficacia dell'exenatide LAR in un caso di diabete mellito tipo 2 scompensato, complicato da microangiopatie, obeso, insulino-trattato

### Introduzione

L'incidenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è in incremento; circa l'80% dei diabetici sono in sovrappeso e oltre il 5% sono obesi con notevole impatto negativo sullo stato di salute. È ben noto che l'obesità nel diabetico peggiora il controllo glicemico e, inoltre, l'obesità viscerale è associata a insulino-resistenza, incremento della neoglucogenesi, ipertensione arteriosa, alterazione dell'assetto lipidico, incremento dei fattori di infiammazione, rischio di trombosi e incremento di molti altri fattori di rischio per eventi cardiovascolari. Inoltre, i pazienti diabetici e obesi presentano una progressiva insufficienza secretoria della beta-cellula pancreatica fino alla completa apoptosi. Numerosi studi hanno documentato che nel 50-90% dei soggetti obesi è presente epatopatia steatosica non alcolica, la quale nella grande maggioranza dei casi si associa a un peggioramento dello stato dell'insulino-resistenza e a un aumentato rischio di sviluppare DMT2. Gli effetti metabolici dell'insulino-resistenza si esplicano a livello di quattro organi principali: tessuto adiposo, muscolo, fegato e pancreas endocrino. Questi organi hanno ruoli ben precisi e interdipendenti nello sviluppo e nel mantenimento dello stato di insulino-resistenza e nella progressione a DMT2. Le nuove opzioni terapeutiche nel trattamento del DMT2 hanno un ruolo chiave nell'interrompere il circolo vizioso dell'insulino-resistenza e nel migliorare l'assetto metabolico complessivo. Il paziente con diabete mellito tipo 2, che presenta obesità medio-grave, con importante insulino-resistenza, e che necessita di terapia

insulinica, presenta un ulteriore incremento ponderale dovuto in parte alla correzione dello stato catabolico e per la maggior parte alla lipogenesi insulino-mediata. Il risultato dell'incremento di peso è il noto circolo vizioso dell'aumento di resistenza insulinica che richiede, a sua volta, un'intensificazione della posologia dell'insulina per un miglior controllo delle glicemie soprattutto nella fase postprandiale. È ben noto che molte terapie per la gestione del DMT2 comportano numerosi effetti collaterali e la complessità dei regimi terapeutici può influire negativamente sull'aderenza alla terapia medica. Ad esempio, la terapia insulinica oltre a essere gravata da molteplici iniezioni giornaliere, presenta il rischio di ipoglicemie e dell'aumento del peso corporeo con peggioramento della condizione psicologica del paziente che conduce spesso alla sospensione volontaria della terapia<sup>1</sup>. Attualmente sono disponibili trattamenti farmacologici innovativi per la gestione del diabete mellito tipo 2 con scarso impatto sul peso corporeo o che, addirittura riescono a promuovere un significativo calo ponderale. Gli analoghi del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) rappresentano questa nuova classe di farmaci antidiabetici che mimano gli effetti di due ormoni gastrointestinali (GLP-1 e il GIP). Grazie al loro specifico meccanismo di azione, gli analoghi del GLP-1 non sono associati a ritenzione idrica, tipica della terapia insulinica, né determinano incremento ponderale, ma rallentano lo svuotamento gastrico e hanno anche un effetto anoressizzante centrale a livello dei centri ipotalamici della fame, per cui sono responsabili di una significativa riduzione del peso corporeo.

Danno buoni risultati sull'ottenimento di un adeguato compenso glicemico, valutabile con riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, fino a 1,5%, a una perdita di peso fino a circa 3,5 kg e a un basso rischio di ipoglicemia grazie a un meccanismo d'azione totalmente glucosio dipendente. L'exenatide è uno degli agonisti del recettore per il GLP-1 che insieme ad altre molecole è stato approvato per il trattamento del DMT2. Essa riduce l'insulino-resistenza con miglioramento della risposta insulinica in tutti i tessuti bersaglio se tale terapia è mantenuta nel lungo termine. In maniera glucosio dipendente, inoltre, aumenta la secrezione insulinica delle beta-cellule pancreatiche, riduce la secrezione di glucagone, incrementata nei soggetti affetti da DMT2. Gli effetti collaterali sono minimi e a volte ricercati a scopo terapeutico. Essi sono, in parte, rappresentati dal senso di nausea, raramente vomito e diarrea. La nausea si può manifestare nel 35-40% dei pazienti che ricevono il trattamento con exenatide ed è transitoria, riducendosi tipicamente dopo 8 settimane dall'inizio del trattamento. Il rischio di ipoglicemia è raro e si può presentare quando l'exenatide si associa alla terapia con sulfanilure e/o con insulina. L'exenatide LAR prevede una somministrazione settimanale e tale aspetto rappresenta un ulteriore vantaggio in termini di accettazione e quindi di aderenza alla terapia da parte del paziente. La formulazione lon-acting è costituita dallo stesso principio attivo dell'exenatide a doppia somministrazione giornaliera, ma incapsulato in microsferule a lento rilascio. In molteplici trial clinici randomizzati la somministrazione settimanale di exenatide ha evidenziato un significativo miglioramento

delle glicemie e moderato calo ponderale. Va sottolineato che gli analoghi del GLP-1 hanno effetti complementari all'insulina nel promuovere il senso di sazietà e ridurre l'appetito, la neogluconeogenesi epatica e nell'incrementare la secrezione insulinica glucosio dipendente, rallentano lo svuotamento gastrico e stimolano l'uptake del glucosio. L'associazione dell'exenatide LAR alla terapia insulinica è a tutt'oggi non indispensabile in regime di convenzionamento dal SSN pur essendo oramai chiari gli effetti positivi che tale combinazione può apportare al paziente obeso, affetto da DMT2. Essi sono rappresentati prevalentemente dal notevole calo del fabbisogno insulinico giornaliero e importante riduzione della lipogenesi insulino-mediata. Dati presenti in letteratura hanno evidenziato come l'associazione dell'exenatide all'insulina basale ha migliorato la glicemia sia a digiuno sia nel postprandiale, con riduzione del peso corporeo, minori eventi ipoglicemici a discapito di maggiori eventi avversi gastroenterici. Le nuove linee guida per il trattamento del DMT2 prendono in considerazione le caratteristiche specifiche dei pazienti, le loro capacità e preferenze, nonché le loro condizioni e abitudini di vita che incidono nel processo decisionale terapeutico<sup>2,3</sup>. Purtroppo la exenatide LAR da scheda tecnica può essere combinata solo con ipoglicemizzanti orali, ma non ancora con l'insulina, anche se questa potrebbe essere un'opzione terapeutica molto interessante al fine di migliorare il benessere emotivo e psicologico e la percezione di salute del paziente, riducendo l'ansia e la preoccupazione che è spesso associata a un possibile aumento di peso iatrogeno.

## Caso clinico

Paziente di 55 anni con storia di diabete mellito tipo 2 (DMT2) dall'età di 37 anni. Familiarità per DMT2 nel gentilizio materno. Fino a cinque anni orsono il paziente era in trattamento con ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree e metformina) e durante questo periodo iniziava a sviluppare complicanze microangiopatiche. Di poi intraprendeva trattamento insulinico intensivo, basal-bolus, in seguito a diagnosi di arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori con successiva amputazione del V dito del piede destro.

Il paziente giungeva alla nostra osservazione nell'ottobre 2014. L'anamnesi patologica remota evidenziava retinopatia diabetica proliferante già più volte sottoposta a laserterapia, cardiopatia ipertensiva con instabilità della pressione arteriosa sistolica, obesità media e steatosi epatica. Il paziente riferiva iperglicemia a digiuno e postprandiale nonostante praticasse una dose totale giornaliera di insulina (DTG) di 76 U. Le dosi di insulina erano suddivise in analogo rapido 12 U a colazione, 20 U a pranzo, 18 U a cena, analogo basale 26 U alle ore 22.00 e a esse era associata terapia orale con metformina al dosaggio di 2,5 mg/die. Il paziente presentava BMI 36,4 (peso 102 kg, altezza 170 cm), circonferenza addome 130 cm, pressione arteriosa 155/80 mmHg. Le indagini ematochimiche evidenziavano HbA<sub>1c</sub> 8,9%, peptide C 4,68 ng/ml, colesterolo totale 250 mg/dl, colesterolo HDL 37 mg/dl, trigliceridi 291 mg/dl, colesterolo LDL 154,8 mg/dl, creatinina 1,13 mg/dl, VGF 106,5 ml/minuto, glicemia media a digiuno 180 mg/dl e glicemia media postprandiale 220 mg/dl. Il paziente era molto demoralizzato per lo scarso risultato della terapia nonostante il numero di somministrazioni sottocutanee di insulina che praticava durante la giornata con scarsa aderenza alla dieta per un eccessivo senso di fame e, inoltre, disattendeva i suggerimenti che gli erano stati forniti sulla necessità di praticare attività fisica quotidianamente. Il paziente riduceva la posologia insulinica consigliata per timore delle ipoglicemie e per lo stato depressivo che si era instaurato. Per cui si decideva di aggiungere la nuova formulazione di exenatide "LAR" al dosaggio di 2 mg sottocute con somministrazione settimanale in associazione alle quattro somministrazioni di insulina al dosaggio già in corso e alla metformina con una posologia di 2,5 mg/die. L'exenatide LAR può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata con iniezione sottocutanea negli stessi siti di somministrazione dell'insulina. Questa nuova formulazione terapeutica non è, tutt'ora, ancora indispensabile in regime di convenzionamento dal SSN nell'associazione con la terapia insulinica. Il paziente veniva attentamente addestrato a ridurre gradualmente le dosi di insulina, alla luce di uno stretto monitoraggio glicemico do-

miciliare e a fornirci informazioni circa i profili glicemici e le condizioni cliniche con cadenza settimanale.

## Risultati

Dopo un mese dall'inizio del trattamento con exenatide LAR in associazione con insulina e metformina, si riscontrava una riduzione del 10% della dose totale giornaliera di insulina, 68,4 U die, con riduzione delle unità ai pasti principali a causa delle iniziali ipoglicemie postprandiali. Le dosi di insulina ai pasti venivano così suddivise: 8 U a colazione, 18 U a pranzo, 16 U a cena di analogo rapido e 26 U di analogo lento alle ore 22.00. Il paziente presentava, inoltre, una riduzione della ritenzione idrica, del senso di fame, miglioramento delle glicemie postprandiali e soprattutto una maggiore motivazione a perseguire il regime alimentare consigliato e a modulare arbitrariamente le dosi di insulina ai pasti in seguito all'addestramento al conteggio dei carboidrati.

A tre mesi di trattamento si otteneva una riduzione del 30% della DTG di insulina (53,2 U) e la sospensione del bolo a colazione per il sostanziale miglioramento delle glicemie a digiuno e nel postprandiale e per il persistere di alcune ipoglicemie. Le dosi insuliniche a tre mesi erano così suddivise 14 U a pranzo, 14 U a cena di analogo rapido e 26 U di analogo lento alle ore 22.00. Si evidenziava, anche, calo ponderale del 2%, riduzione della circonferenza addominale del 3% (126,1 cm), miglioramento dei parametri ematici (HbA<sub>1c</sub> 7,4%, colesterolo totale 169 mg/dl, colesterolo HDL 39 mg/dl, trigliceridi 250 mg/dl, colesterolo LDL 80 mg/dl, creatinina 1,0 mg/dl e VGF 118 ml/minuto). Il controllo della pressione arteriosa presentava una migliore stabilità. Un risultato interessante era rappresentato dalla ripresa di attività fisica se pur leggera, ma soprattutto si evidenziava una miglior autostima e il paziente riferiva di non essere più preoccupato per il suo stato di salute e di aver migliorato la sua qualità di vita.

A sei mesi il paziente raggiungeva una riduzione della DTG di insulina del 58% (32 U/die, suddivise in 12 U a pranzo, 10 U a cena di analogo rapido e 10 U di analogo lento alle ore 22.00). Il diario glicemico evidenziava glicemie a digiuno non superiori a

120 mg/dl e nel postprandiale non superiori a 130 mg/dl. Si evidenziava, inoltre calo ponderale del 10% (92 kg, BMI 32), circonferenza addome del 5% (123,5 cm) HbA<sub>1c</sub> 6,4%, peptide C 5,1 ng/ml, colesterolo totale 170 mg/dl, colesterolo HDL 42 mg/dl, trigliceridi 195 mg/dl e colesterolo LDL 89 mg/dl. Stabilità della pressione arteriosa con valori di 120/80 mmHg. Il paziente praticava attività fisica leggera costante, riusciva a seguire il piano alimentare consigliato, non aveva più rilevato ipoglicemie e iperglicemie postprandiali. Il paziente, inoltre, era gratificato della perdita di peso e aveva intrapreso una serena attività sociale, con migliore soddisfazione e motivazione finanche in ambito lavorativo. Erano cadute per lui alcune barriere che limitavano il suo vissuto.

## Conclusioni

Gli ultimi dati epidemiologici suggeriscono un forte legame tra obesità e DMT2, che hanno assunto entrambi dimensioni pandemiche in tutti i paesi del mondo. I pazienti affetti da DMT2 e obesità necessitano frequentemente di trattamento intensivo e plurifarmacologico alla luce di una scarsa aderenza alla dietoterapia e all'attività fisica a causa di uno stato depressivo o anche per invalidità fisiche. Il rischio è di gravi effetti collaterali quali l'ipoglicemia e l'incremento ponderale con ripercussione negativa sull'aderenza al trattamento. Tutte queste concause, oltre a fattori psicosociali, possono influenzare in modo significativo il decorso della malattia e determinare

un peggioramento della qualità di vita del paziente, incluso la sua soddisfazione al trattamento della malattia stessa. Dall'altra parte i pazienti con DMT2 e obesità, con scarso compenso metabolico presentano un significativo rischio di morbilità e mortalità per cui è necessario attuare strategie terapeutiche per favorire una migliore compliance al trattamento consigliato.

La terapia nel DMT2 è personalizzabile con approccio sartoriale grazie all'opportunità terapeutica fornite dagli analoghi del GLP-1, i quali hanno un fondamentale impatto sul controllo glicemico e sulla riduzione del peso corporeo. Prima dell'avvento degli analoghi del GLP-1, solamente la chirurgia bariatrica ha fornito ottimi risultati sul controllo metabolico, sulla riduzione della posologia della terapia insulinica e/o sospensione della stessa, procedure chiaramente riservate ai pazienti con grave obesità. L'associazione del GLP-1 alla terapia insulinica e viceversa può risultare una nuova strategia terapeutica. È il primo passo per una migliore individualizzazione della terapia medica nel paziente diabetico, obeso. Infatti, l'associazione della terapia con exenatide LAR e metformina al trattamento insulinico, in paziente con scompenso glicemico, complicato da microangiopatie, obeso, determina una significativa riduzione della DTG di insulina e del numero di somministrazioni di insulina, un significativo calo ponderale e riduzione dell'emoglobina glicosilata, ottimizzazione della pressione arteriosa e dell'assetto lipidico, ma soprattutto una migliore aderenza alla terapia medica e della qua-

lità di vita. Una terapia medica che induca un calo ponderale senza estremi sacrifici alimentari e la minor preoccupazione da parte dei pazienti circa il loro peso o un minor rischio di ipoglicemia, può avere un impatto positivo sullo stile di vita e può presentare un valido passo avanti nella gestione del diabete, facilitando l'aderenza al trattamento consigliato dal diabetologo di fiducia. Gli analoghi del GLP-1, come riportato in letteratura, presentano una serie di caratteristiche positive, espresse in assenza di episodi di ipoglicemia, elevata efficacia e buona tollerabilità, riduzione del peso corporeo, tali da essere ben accettate dai pazienti in trattamento e in grado di determinare un miglioramento dello stato emotivo e del loro benessere e quindi della loro qualità di vita.

## Bibliografia

- 1 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the Study of Diabetes*. Diabetologia 2015;58:429-42.
- 2 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. *Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years*. Curr Med Res Opin 2008;24:275-86.
- 3 Scholz GH, Fleischmann H. *Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like protein 1 receptor agonist as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making*. Ther Adv Endocrinol Metab 2014;5:95-123.

## Gli alimenti “speciali” per diabetici

La discussione sull'utilità di avere a disposizione alcuni preparati adatti al piano alimentare della persona diabetica dura ormai da diversi anni, con almeno tre interlocutori che proprio per la loro natura presentano chiari segni di incomunicabilità: le associazioni scientifiche, gli stati, con le loro regolamentazioni legislative, e il mondo dei produttori di mercato. Il quarto possibile interlocutore, che sarebbe in realtà il più importante, rappresentato dalle associazioni delle persone diabetiche, manca completamente, pur essendo sempre al centro degli interessi degli altri tre.

Per alimenti speciali per diabetici intendiamo generalmente dei preparati a base di carboidrati (pasta, pane e dolci), in cui la quantità totale di glucidi è ridotta rispetto all'analogo “normale” e la dolcificazione è ottenuta con prodotti diversi dal glucosio. In alcuni casi si tratta di alcoli (maltitolo, xylitolo), in altri di dolcificanti non glucidici, di sintesi (saccarina, ciclamato e aspartame) o naturali (stevia); in alcuni infine con il monosaccaride fruttosio, il cui potere dolcificante è molto superiore a quello del glucosio e la cui via metabolica è solo parzialmente insulino-dipendente. In poche parole, si tratta di alternative a quegli alimenti che le persone con diabete considerano, a torto o a ragione, come “proibiti” dalla loro condizione, e che spesso i medici e i dietisti tendono a eliminare o a ridurre molto nella quotidianità alimentare. Di fatto, l'incomunicabilità dei diversi interlocutori che abbiamo citato in precedenza,

ha creato una condizione ibrida che non fa l'interesse delle persone diabetiche, e che anzi crea le condizioni per una distorsione del corretto approccio di cura di questa malattia, basato, come è ormai accettato a ogni livello, sulla “person centered care” così come teorizzato dal *Chronic Care Model* di Wagner e Bodenheimer<sup>1,2</sup>. Infatti la situazione internazionale relativa alle posizioni sugli alimenti speciali è quanto mai eterogenea anche in seno ai Paesi della Comunità Europea.

Cerchiamo di valutare quali siano queste diverse posizioni:

### Le società scientifiche internazionali

a. L'*American Diabetes Association* (ADA) ha redatto le sue più recenti “raccomandazioni nutrizionali” nel novembre 2013, pubblicate su *Diabetes Care*<sup>3</sup>. In tale articolo, un paragrafo viene riservato alle valutazioni relative agli alimenti con basso indice glicemico (IG), ove si afferma che la sostituzione di alimenti ad alto IG con altri a basso IG è in grado di migliorare discretamente il controllo glucidico. Poco sotto si riafferma la necessità che le persone con diabete dovrebbero assumere una quantità di fibre naturali almeno pari a quelle raccomandate per le persone non diabetiche. Infine, relativamente alle alternative di dolcificazione dei cibi, si afferma che il fruttosio “libero”, quin-

di non sottoforma di *High Corn Fructose Syrup*, può dare un miglior controllo glicemico rispetto al saccarosio; gli altri dolcificanti ipocalorici “possono essere utili nella riduzione dell'apporto calorico e di carboidrati”.

L'affermazione più importante di queste linee dell'ADA è quella che dichiara che non è standardizzabile alcuna quantità fissa di carboidrati nella dieta della persona diabetica e che la quota va definita all'interno di piani personalizzati e concordati, in un'ottica di “patient centered care”.

b. La Società Europea di riferimento per la Diabetologia (EASD), ha pubblicato nel 2004 su *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (NMCD)<sup>4</sup> il report del Gruppo di Studio specifico per la nutrizione della persona diabetica. Al contrario dell'ADA, il DNSG (*Diabetes Nutrition Study Group*) afferma che nella dieta quotidiana del diabetico i carboidrati debbono essere rappresentati in una quota percentuale compresa tra il 45 e il 60% di tutte le calorie introdotte. Un intero paragrafo del corposo report è dedicato ai concetti di IG e “carico glicemico” (*glycemic load*, GL) degli alimenti; il paragrafo si apre con la seguente raccomandazione, definita di grado A: “I cibi ricchi di carboidrati a basso IG sono utilizzabili come fonti di idrati di carbonio quando gli altri componenti degli stessi alimenti siano appropria-

**Marco Comaschi**

UO Medicina Interna, ICLAS, GVM  
Care & Research, Rapallo, Genova

**CORRISPONDENZA**

MARCO COMASCHI  
mcomaschi@gvmnet.it

ti". Successivamente viene riportata una metanalisi molto accurata <sup>5</sup> che ha rilevato come una dieta a basso IG, comparata con una ad alto indice, comporti una riduzione media di HbA<sub>1c</sub> di 0,43 punti. Per quanto riguarda gli zuccheri semplici, il DNSG afferma che non dovrebbero mai superare il 10% dei carboidrati totali ma ribadisce che un moderato apporto di fruttosio, fino a 30 g/die, non ha alcun effetto deleterio sul metabolismo del diabetico.

c. La *Cochrane Collaborations*, prestigioso ente internazionale di analisi scientifiche, ha pubblicato, nel 2009, ben tre review dedicate all'importanza dell'IG rispettivamente nella dieta del diabetico, del soggetto obeso o in sovrappeso e in quello affetto da patologie cardiovascolari <sup>6-8</sup>. Le conclusioni delle prime due sono state rispettivamente le seguenti:

- una dieta a basso IG è in grado di migliorare il controllo glicemico nel diabetico, riducendo anche gli eventi ipoglicemici;
- abbassare il GL della dieta sembra essere un metodo efficace nel promuovere una riduzione del peso corporeo e nel migliorare i profili lipidici e può facilmente essere integrato nello stile di vita della persona.

Molto più marginale appare l'impatto di una dieta a basso IG sulle patologie coronariche.

d. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso la *Food and Agriculture Organization* (FAO) ha pubblicato nel 2007 un report sui carboidrati nell'alimentazione umana <sup>9</sup>, con alcune

notazioni di estremo interesse, come le seguenti:

- un elevato contenuto in fibre in cereali integrali, verdure, legumi e frutta è associato con una bassa densità calorica, promuove la sazietà e, in studi osservazionali, un minor grado di incremento ponderale rispetto a diete anche a più basso introito calorico;
- evidente che scegliere tra i cibi quelli con differenze apprezzabili di IG possa produrre benefici in termini di controllo glicemico e lipidico;
- l'IG è usato appropriatamente per guidare la scelta degli alimenti quando vengano considerate quantità simili di carboidrati: per esempio il pane con basso IG è preferibile a uno a indice più elevato, con il risultato di un più basso GL.

### Gli stati e gli organismi sovranazionali: normative e indirizzi legislativi

Qui di seguito sono sintetizzate le informazioni fornite dagli stati membri della UE sulle rispettive disposizioni nazionali <sup>11</sup>.

#### Consigli dietetici

In generale, i consigli dietetici per diabetici seguono la raccomandazione di una sana alimentazione rivolta all'intera popolazione, adattata se necessario, alle esigenze individuali. In molti paesi i consigli si basano sulle raccomandazioni del DNSG dell'EASD.

Norme sugli alimenti destinati ai diabetici: 5 stati membri hanno norme relative alla

loro composizione. Norme siffatte esistono in Francia per "alimenti poveri di carboidrati"; in Ungheria per alimenti che "possono essere consumati da diabetici" o recanti l'indicazione "(nome del prodotto) diabetico" o "per diabetici"; in Germania, Spagna e Slovacchia esistono alcune norme sulla composizione degli alimenti muniti dell'indicazione "adatti ai diabetici".

Il regolamento francese (decreto n. 91-827 e successive modifiche) stabilisce che negli alimenti "poveri di carboidrati" il peso totale dei carboidrati assimilabili deve essere inferiore al 50% a quello dei corrispondenti alimenti normali. Ma, a talune condizioni, il tenore può aumentare al 70% per prodotti a base di amido e per alimenti contenenti fruttosio o sorbitolo. Gli alimenti vanno venduti muniti di descrizioni comprendenti diciture come "povero di carboidrati" o "tenore di carboidrati ridotto". Va inoltre indicato il tenore di carboidrati assimilabili, seguito dalla dicitura "da includere nella dose quotidiana prescritta dal medico".

In Germania, il regolamento che disciplina gli alimenti specificamente destinati ai diabetici (*Verordnung über diätetische Lebensmittel*, articolo 12) stabilisce quali zuccheri possano essere aggiunti e a quali condizioni. Esistono inoltre restrizioni al contenuto energetico del pane e sul tenore di carboidrati nella birra. In seguito a indicazioni della comunità scientifica questi regolamenti sono però in via di revisione.

I regolamenti spagnoli limitano il tenore di carboidrati negli alimenti, gli zuccheri che possono essere aggiunti e il tenore di grassi. Vigono obblighi di etichettatura dei prodotti contenenti sorbitolo o aspartame.

**Tabella I.** Indice e carico glicemico di alcuni alimenti comuni negli USA (da Saul e Maryniuk, 2010, mod.) <sup>10</sup>.

CARICO GLICEMICO	INDICE GLICEMICO		
	BASSO (55 O MENO)	MEDIO (56-69)	ALTO (70 O PIÙ)
Basso (10 o meno)	Pane di farina integrale, pane di segale, pane a lievitazione naturale, cereali Kellog's All Brain, fagiolini, fagioli, mela, pompelmo, fragole	Yogurt alla vaniglia, cantalupo, pane francese, pita di grano integrale	Pane bianco, anguria
Medio (11-19)	Fiocchi d'avena, banana, ceci	Cereali di grano, mais dolce	Bollito con patate, fiocchi di crusca
Alto (20 o più)	Pasta (con farina)	Bagel, uvetta, riso integrale	Bollito con patate, riso bianco

Il regolamento ungherese limita il tenore dei carboidrati negli alimenti nonché l'uso dei carboidrati mono- e disaccaridi, fruttosio compreso.

Il regolamento slovacco limita il tenore dei carboidrati negli alimenti, il valore energetico nonché il contenuto in grassi, proteine animali, colesterolo e sale.

### Disposizioni relative alla dicitura "adatto ai diabetici"

In Ungheria, Repubblica Slovacca, Germania e Spagna gli alimenti devono soddisfare i requisiti di composizione fissati dalle rispettive legislazioni nazionali. Nella maggior parte degli altri stati membri che hanno risposto, la dicitura deve obbedire alle

norme di etichettatura dei prodotti alimentari destinati a particolari scopi nutrizionali.

## La Comunità Europea

Nel 2008, la Commissione Europea ha inviato al Parlamento e al Consiglio una relazione "sugli alimenti destinati alle persone che soffrono di metabolismo glucidico perturbato (diabete)"<sup>11</sup>.

Dopo un'ampia disamina dei pareri scientifici e delle legislazioni dei singoli stati membri, che come abbiamo visto sono abbastanza disomogenee, la commissione riporta anche l'interessante parere dei rappresentanti delle associazioni delle persone con diabete, che così si esprimono: "pazienti e organizzazioni di produttori riten-

gono si possano sviluppare e usare nuovi alimenti di provato beneficio come parte di una dieta migliore. Ciò vale per alimenti che, ad esempio, differiscono da quelli alternativi generalmente consumati per quantità e tipo di grasso o contenuto in fibre o che possono avere un IG basso. Le organizzazioni ritengono quello degli alimenti preparati su scala industriale e rapidamente disponibili un settore promettente. Esse ritengono che, se sviluppati, tali alimenti possano essere adatti anche al resto della popolazione perché possono aiutarla ad adottare stili di vita in grado di ridurre il rischio di sviluppare il diabete".

Questa presa di posizione introduce la possibilità di sottolineare un altro importante aspetto che tutti i soggetti di cui ab-

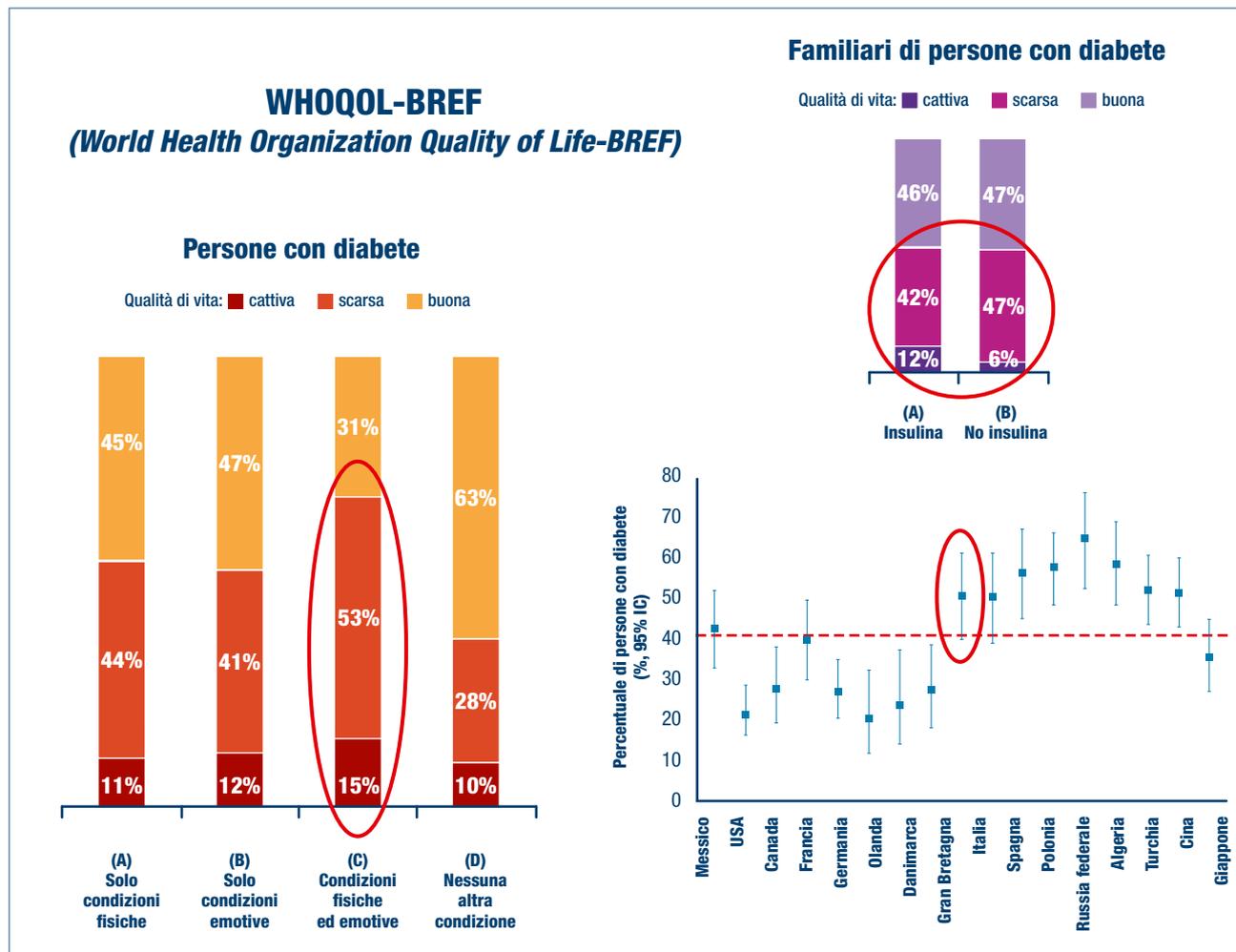


Figura 1.

Risultati dello studio DAWN 2 in Italia. A sinistra l'elevata percentuale di distress correlato al diabete (in arancio). In alto l'analogo grado di distress nei familiari di persone diabetiche (in viola). In basso a destra la posizione dei diabetici italiani nei confronti degli altri Paesi per quanto riguarda la probabilità di depressione (da Nicolucci et al., 2013, mod.)<sup>12</sup>.

biamo riportato le posizioni hanno citato solo di sfuggita, ma che invece necessita di un'attenzione decisamente maggiore: la qualità della vita percepita delle persone con diabete e dei loro familiari. A questo proposito la maggiore fonte di informazioni è rappresentata dallo studio DAWN 2 (*Second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs*).

## La qualità della vita: lo studio DAWN 2

Lo studio DAWN 2 è iniziato nel 2011 per: 1) fornire un quadro dei bisogni non soddisfatti delle persone diabetiche e dei loro "caregivers"; 2) facilitare il dialogo e la collaborazione tra tutti gli *stakeholders* per rafforzare il coinvolgimento attivo e l'autogestione delle persone con diabete; 3) stabilire un sistema di sorveglianza multinazionale interculturale validato per definire una sorta di "benchmarking" in campo psicosociale ed educazionale nella cura del diabete.

In pratica in 17 Paesi in 4 continenti sono stati somministrati questionari validati a circa 10.000 diabetici, 5000 operatori della sanità, e altrettanti familiari di persone diabetiche, atti a definire una sorta di "score" di benessere, o malessere, correlato alla malattia diabetica<sup>12</sup>.

I risultati sono stati decisamente interessanti, e, in alcuni casi, sorprendenti, specie per la sottocoorte di soggetti esaminati in Italia. Nel nostro Paese, infatti, la probabilità di disturbi depressivi e di distress correlato al diabete si pone in una posizione decisamente più elevata degli altri Paesi europei comparabili, e si ritrova invece più simile al gruppo di Paesi definibili come in via di sviluppo (Fig. 1). Quando si esaminano le diverse possibili cause del distress si trovano in "pole position" le problematiche correlate con l'alimentazione, con la sensazione di diversità o handicap e la discriminazione, oltre al timore dell'ipoglicemia.

## Conclusioni

Come abbiamo visto, anche se con numerosi distinguo, gli alimenti "speciali" confezionati per la persona con diabete o anche solo a rischio di diabete per la presenza di uno o più fattori di rischio (sovrappeso, obesità centrale e familiarità), hanno basi scientifiche decisamente solide, soprattutto quando basano la loro peculiarità su alcuni fattori che appaiono discriminanti rispetto a semplici "bluff" di mercato. In particolare i requisiti necessari saranno:

- 1) un basso IG dei componenti l'alimento, senza un'aggiunta di grassi con aumento della densità calorica. In questo campo un'interessantissima novità, che peraltro riprende antiche culture, è rappresentata dall'uso del lievito naturale o "madre", in luogo del più raffinato lievito di birra. La composizione multiforme del lievito madre dimezza l'IG del pane e migliora la composizione del microbiota intestinale;
- 2) una buona palatabilità, con una chiara indicazione del contenuto calorico e dei carboidrati, che consenta di poter efficacemente pianificare l'alimentazione della persona nel suo contesto di vita. L'uso di alcuni dolcificanti, come gli alcoli maltitolo o xilitolo, oppure anche il fruttosio, permette un ottimo gusto con modificazioni metaboliche glucidiche molto contenute. L'uso del cacao ad alte concentrazioni nel cioccolato ha virtù ormai riconosciute sul versante dell'antiossidazione. La dolcificazione con un dolcificante naturale non calorico come la stevioside appare un'ottima scelta;
- 3) la presenza significativa di un buon apporto di fibre naturali insolubili, che contribuiscono alla riduzione del GL e migliorano la funzione enterica.

Con tali requisiti, riteniamo che l'introduzione nella quotidianità alimentare delle persone di questi alimenti possa avere un ottimo effetto sulla percezione della qualità della vita e un moderato positivo effetto sul loro controllo metabolico, sia esso quello legato al sovrappeso, ai lipidi, o al controllo glicemico.

## Bibliografia

- 1 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2*. JAMA 2002;288:1909-14.
- 2 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *Improving primary care for patients with chronic illness*. JAMA 2002;288:1775-9.
- 3 Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. *Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes*. Diabetes Care 2013;36:3821-42.
- 4 Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-94.
- 5 Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. *Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Care 2003;26:2261-7.
- 6 Thomas D, Elliott EJ. *Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD006296.
- 7 Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. *Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005105.
- 8 Kelly S, Frost G, Whittaker V, et al. *Low glycaemic index diets for coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD004467.
- 9 Mann J, Cummings JH, Englyst HN, et al. *FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions*. Eur J Clin Nutr 2007;61(Suppl. 1):S132-7.
- 10 Saul N, Maryniuk MD. *Using the glycemic index in diabetes management*. Am J Nurs 2010;110:68-9.
- 11 Bruxelles, 26.6.2008 COM(2008) 392 def. *Relazione della Commissione al Parlamento Europeo e al Consiglio sugli Alimenti destinati alle persone che soffrono di metabolismo glucidico perturbato (diabete)*.
- 12 Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al., on behalf of the DAWN2 Study Group. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2TM): Cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes*. Diabet Med 2013;30:767-77.

# Efficacia e tollerabilità di un composto a base di policosanoli vegetali, riso rosso fermentato, gamma orizanolo, coenzima Q10, acido folico e vitamina E in soggetti con dislipidemia moderata in prevenzione cardiovascolare primaria

**Giuseppina Tiziana Russo<sup>1</sup>  
Annalisa Giandalia<sup>1</sup>  
Elisabetta Lucia Romeo<sup>1</sup>  
Umberto Alecci<sup>2</sup>  
Santino Morabito<sup>3</sup>  
Domenico Cucinotta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; <sup>2</sup> Per il Gruppo di Studio Coltrix Messina (L. Gugliandolo, G. Migliardo, N. Arena, P. Sferrazza, G. D'Amico, S. Marino, F. Messineo, I. Palmieri, A. Campisi, A. Toscano, R. Cogode, U. Mammola, S. Tamà, F. Calogero, L. Barbaro)  
<sup>3</sup> Servizio Dietetico Ospedali riuniti Papardo-Piemonte, Messina

**CORRISPONDENZA**

agiandalia@yahoo.it

## Riassunto

**Premessa.** L'ipercolesterolemia è il più importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari. In alternativa alle statine, i farmaci più efficaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia, sono oggi disponibili altri prodotti di origine naturale che potrebbero avere un ruolo nel trattamento dell'ipercolesterolemia lieve-moderata in prevenzione primaria.

**Scopo dello studio.** Valutare l'efficacia e la tollerabilità di un composto a base di policosanoli vegetali, riso rosso fermentato, gamma orizanolo, coenzima Q10, acido folico e vitamina E in soggetti con dislipidemia lieve-moderata in prevenzione cardiovascolare primaria.

**Pazienti e metodi.** Questo studio ha coinvolto 104 soggetti di entrambi i sessi (età 20-70 anni) in prevenzione cardiovascolare primaria e con ipercolesterolemia lieve-moderata (colesterolo totale, CT, 200-299 mg/dl), reclutati in 17 ambulatori di medicina generale. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere solo norme dietetiche (gruppo di controllo, n = 29) o norme dietetiche e integratore (Coltrix® 1 cpr/die; gruppo di intervento, n = 75). Sono stati raccolti i dati antropometrici e dosati profilo glicemico, lipidico e i livelli di transaminasi e creatinfosfochinasi (CPK) al basale e dopo 6 mesi di trattamento.

**Risultati.** In generale, il trattamento con l'integratore è stato ben tollerato. Dopo 6 mesi dall'arruolamento, entrambi i gruppi mostravano una riduzione significativa dei valori di peso, circonferenza vita, colesterolo totale, colesterolo LDL (LDL-C), colesterolo non HDL (HDL-C) e trigliceridi (TG) ( $p < 0,05$  tutti); tuttavia la variazione rispetto al basale dei parametri lipidici era significativamente maggiore nei soggetti trattati con l'integratore, rispetto a quelli trattati con sola dieta:  $\Delta$  CT (mg/dl)  $-24,67 \pm 22,12$  vs  $-8,20 \pm 14,77$ ;  $p < 0,001$ ;  $\Delta$  LDL-C (mg/dl)  $-24,52 \pm 24,79$  vs  $-7,54 \pm 18,66$ ;  $p = 0,003$ ;  $\Delta$  non HDL-C (mg/dl):  $-28,09 \pm 26,87$  vs  $-9,76 \pm 18,23$ ;  $p = 0,002$ . Inoltre, nel solo gruppo in trattamento si osservava una riduzione significativa dei livelli di TG e transaminasi glutamico piruvica (GPT) e un aumento dei livelli di HDL-C ( $+3,58$  mg/dl;  $p = 0,04$ ).

**Conclusioni.** Nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata, il trattamento con questo integratore è ben tollerato e si mostra efficace nel migliorare il profilo lipidico e metabolico.

## Introduzione

L'ipercolesterolemia è il più importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari (CVD) e gioca

un ruolo cruciale nello sviluppo della malattia aterosclerotica.

Ampi studi osservazionali hanno dimostrato come esista un'associazione lineare e diretta tra il rischio CVD e le concentrazioni di LDL-C, sostenendo l'opportunità di un atteggiamento terapeutico aggressivo, stigmatizzato nel motto "lower is better". In particolare, l'*American Diabetes Association (ADA)*<sup>1</sup> e il *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III*<sup>2</sup> indicano come principale obiettivo terapeutico, nei soggetti in prevenzione secondaria, la riduzione dei livelli di LDL-C a concentrazioni  $< 100$  mg/dl.

Per raggiungere tale obiettivo, come sottolineato dall'ADA nelle sue più recenti "raccomandazioni cliniche", sono di importanza prioritaria le modifiche dello stile di vita, in particolare l'incremento dell'attività fisica aerobica, l'astensione dal fumo di sigaretta, una dieta a basso indice glicemico povera di acidi grassi saturi e acidi grassi *trans* e un moderato consumo di alcool<sup>1</sup>. Quando l'intervento sullo stile di vita si sia rivelato insufficiente, e nei soggetti con CVD o con età  $> 40$  anni senza CVD preesistente ma con uno o più fattori di rischio, occorre avviare un trattamento farmacologico<sup>1,2</sup>.

Le statine sono senza dubbio i farmaci di scelta nella cura delle ipercolesterolemie, vista la loro provata efficacia in termini di

riduzione di eventi CVD, sia in prevenzione primaria che secondaria<sup>2,3</sup>. Tuttavia, il loro uso è gravato dal rischio di mialgie e rialzi enzimatici (CPK, enzimi lattato deidrogenasi (LDH)), fino alla temibile e per fortuna molto rara rhabdomiolisi.

In alternativa alle statine sono oggi disponibili vari nutraceutici, sostanze di estrazione naturale, altamente purificate, alcune delle quali con dimostrata efficacia sull'assetto lipidico e potenzialmente sul rischio CVD. I benefici del trattamento con nutraceutici potrebbero derivare anche da ulteriori effetti protettivi che affiancano quello ipolipemizzante, quali l'azione anti-infiammatoria e antiossidante.

Tra questi, i policosanoli sono alcoli alifatici primari estratti dalla canna da zucchero, che alla dose giornaliera di 10-20 mg sarebbero in grado di ridurre i livelli di CT e LDL-C rispettivamente del 17-21% e del 21-29% e di aumentare quelli di HDL-C dell'8-15%<sup>4,5</sup>. L'efficacia dei policosanoli sul profilo lipidico è stata dimostrata anche nei soggetti con diabete mellito tipo 2<sup>6-8</sup>.

L'effetto ipolipemizzante dei policosanoli non è stato tuttavia ancora confermato<sup>9</sup> e a oggi non esiste un consenso generale sul ruolo ipocolesterolemizzante di questi composti<sup>10,11</sup>.

Un'efficace azione ipolipemizzante è stata dimostrata anche per il riso rosso fermentato (*Monascus ruber o purpureus*), che si ottiene per fermentazione del riso grazie all'azione di un microrganismo appartenente alla famiglia dei lieviti<sup>12</sup>. Questo prodotto è stato usato come agente medicinale fin dall'800 d.C. e il suo effetto ipolipemizzante sembra dovuto al suo contenuto in monacoline, inibitori naturali dell'enzima HMG-CoA reduttasi, tra cui la principale è la monacolina K, che ha la stessa struttura chimica della lovastatina<sup>12,13</sup>; e in parte alla presenza di steroli grassi monoinsaturi e glicosidi isoflavonici<sup>12</sup>.

La capacità del riso rosso fermentato di inibire la sintesi di colesterolo è stata dimostrata *in vitro* in colture di cellule epatiche<sup>14</sup> e in studi animali<sup>15,16</sup>; l'efficacia e la sicurezza del trattamento con *Monascus purpureus* sono state inoltre dimostrate in studi clinici controllati con placebo condotti su soggetti dislipidemic<sup>17</sup> e su soggetti con sindrome nefrosica e dislipidemia secondaria<sup>18,19</sup>. Alla dose di 600 mg la terapia

con *Monascus purpureus* ha ridotto i livelli plasmatici di CT del 10-21% e di LDL-C del 18-27%<sup>17-19</sup> e si è rivelata sicura e ben tollerata anche in soggetti dislipidemic con storia di mialgie da statine<sup>20</sup>. Una meta-analisi di 93 trial randomizzati (RCT) ha inoltre confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante di questo trattamento<sup>21</sup>.

Il resveratrolo è un composto polifenolico non flavonoide che sembra avere effetti vantaggiosi nei confronti delle dislipidemie, dell'ipertensione, dell'aterosclerosi e della CVD, probabilmente riconducibili all'attivazione di SIRT1 (*silent information regulator 1*) e della AMPK (*AMP-activated protein kinase*), oltre che di diversi enzimi antiossidanti. Queste azioni promettenti del resveratrolo sono state dimostrate per lo più in studi preclinici e gli studi sull'uomo sono ancora limitati e hanno dato risultati contrastanti<sup>22-25</sup>.

Il gamma orizanolo è una miscela di fitosteroli, di esteri dell'acido ferulico e di alcoli triterpenici, che deriva il suo nome dalla pianta del riso (*Oryza Sativa*), dalla quale viene estratto. Negli ultimi decenni diversi studi hanno valutato gli effetti di questi composti sul profilo lipidico sia in studi *in vitro*, sia su modelli animali che sull'uomo, suggerendo che la dose di 300 mg/die è efficace nel ridurre i livelli di TC e LDL-C<sup>26,27</sup>.

Nel trattamento dei pazienti ipercolesterolemici, l'associazione con agenti anti-ossidanti potrebbe svolgere un'azione protettiva nei confronti dell'aterosclerosi e del danno endoteliale.

Tra questi, il coenzima Q10 (CoQ10), molto diffuso in natura, gioca un ruolo centrale nella catena respiratoria mitocondriale e il suo utilizzo è stato proposto nella terapia delle neoplasie, di patologie degenerative e di svariate condizioni caratterizzate da stress ossidativo e danno endoteliale, anche se i suoi reali benefici devono ancora essere confermati<sup>28,29</sup>.

La vitamina E, infine, possiede un'azione anti-ossidante che viene definita *chain breaking*, per la sua capacità di interrompere la propagazione della catena perossidativa innescata dai radicali liberi, inibendo in particolare, la perossidazione dei lipidi. Una recentissima metanalisi ha dimostrato che la supplementazione con vitamina E ha un effetto protettivo nei confronti del rischio di infarto del miocardio<sup>30</sup>.

Infine l'acido folico ha un ben noto effetto di riduzione dei livelli plasmatici di omocisteina<sup>31</sup>, anche se quando è stato testato in trial di intervento sul rischio CVD, non ha mostrato di avere effetti benefici diretti sugli eventi maggiori<sup>31,32</sup>.

Alla luce di tutte queste evidenze, il trattamento con nutraceutici con azione ipolipemizzante e antiossidante potrebbe rappresentare una valida alternativa alle statine nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata che non abbiano già presentato eventi CVD (prevenzione primaria).

## Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un integratore alimentare a base di policosanoli vegetali (20 mg per cpr), riso rosso fermentato (200 mg per cpr), resveratrolo (40 mg per cpr), gamma orizanolo (100 mg per cpr), coenzima Q10 (10 mg per cpr), acido folico (100 mcg per cpr) e vitamina E (10 mg per cpr) (Coltrix®) sul profilo metabolico e lipidico in soggetti con dislipidemia moderata in prevenzione cardiovascolare primaria.

## Pazienti e metodi

Hanno partecipato allo studio 104 pazienti di età compresa fra i 20 e i 70 anni, in prevenzione cardiovascolare primaria con ipercolesterolemia lieve-moderata (CT 200-299 mg/dl), reclutati in 17 ambulatori di medicina generale della provincia di Messina. I criteri di esclusione, validi per tutti i partecipanti, erano la familiarità positiva per dislipidemia grave o eventi cardiovascolari precoci, il diabete mellito, l'obesità grave (indice di massa corporea, BMI,  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), l'insufficienza renale cronica moderata/grave, la sindrome nefrosica, le malattie infiammatorie croniche, l'insufficienza epatica, lo scompenso cardiaco (Classi NYHA III-IV), l'abuso di alcool, la terapia cronica con corticosteroidi per via sistemica, la terapia in corso con altri farmaci ipolipemizzanti (se non sospesa da almeno 3 mesi), patologie tiroidee non in trattamento, gravidanza e allattamento. Sono stati inoltre esclusi i soggetti con storia di patologia cardiovascolare, definita come infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica, procedure di rivascolarizzazione

miocardica, ictus, angina instabile, arteriopatia obliterante agli arti inferiori trattata o con stenosi > 50%.

## Disegno dello studio

Alla visita basale (visita 1) è stata stabilita l'eleggibilità allo studio, eseguita un'accurata raccolta anamnestica e sono state eseguite le misurazioni di peso, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa (PA). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico dopo digiuno di 12 ore, per eseguire il dosaggio dei parametri metabolici in studio. I pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere solo norme dietetiche (gruppo di controllo, n = 29), secondo le indicazioni nutrizionali contenute nel documento dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica<sup>33</sup> o norme dietetiche e integratore (Coltrix® 1 cpr/die; gruppo di intervento, n = 75). Alla visita 2, prevista dopo tre mesi dal reclutamento, è stata eseguita una nuova valutazione clinica che comprendeva le misu-

razioni di peso, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa e un nuovo prelievo ematico per la rivalutazione di alcuni parametri ematochimici (CT, HDL-C, TG e CPK). È stata inoltre specificatamente valutata la *compliance* al trattamento e l'eventuale comparsa di eventi avversi.

Alla visita finale (visita 3), prevista dopo 6 mesi dall'inizio dello studio, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e prelievo ematico per la misurazione dei parametri di laboratorio previsti alla prima visita.

## Dosaggio parametri di laboratorio

Tutti i dosaggi sono stati centralizzati. I livelli di HbA<sub>1c</sub> sono stati dosati con metodica HPLC, secondo gli standard DCCT/UKPDS; valori di riferimento nel laboratorio, 4-6%. I livelli plasmatici a digiuno di glicemia, CT, HDL-C, TG, transaminasi glutamico-ossalacetico (GOT), GPT, gammaglutammil-transferasi (GGT) e sono stati dosati con

tecniche standardizzate. Il LDL-C è stato calcolato con la formula di Friedewald.

## Analisi statistica

I dati sono stati valutati con l'ausilio del programma statistico SPSS vers. 11.1 per Windows. I risultati sono espressi come medie ± deviazione standard (DS), numero di casi e %. Per confrontare i soggetti trattati (casi) e quelli in sola dieta (controlli) è stato utilizzato il test chi-quadro ( $\chi^2$ ) per misure categoriche. Per confrontare le variabili continue è stato utilizzato il test ANOVA. È stato considerato significativo un valore di  $p < 0,05$ .

## Risultati

In generale, il trattamento con questo integratore è stato ben tollerato e tra i soggetti trattati sono stati registrati i seguenti eventi avversi: un caso di cefalea, un lieve rialzo dei valori di CPK e un caso di disturbi gastrointestinali lievi, che non hanno comportato l'interruzione del trattamento.

**Tabella I.** Caratteristiche cliniche dei soggetti partecipanti allo studio.

	POPOLAZIONE TOTALE	SOGGETTI TRATTATI CON SOLA DIETA (CONTROLLI)	SOGGETTI TRATTATI CON DIETA E NUTRACEUTICI	p
N (%)	104	29 (28)	75 (72)	
M n (%)	42 (39)	12 (39)	30 (39)	-
Età (anni)	55,48 ± 9,36	55,57 ± 10,39	55,45 ± 9,01	-
Peso (kg)	70,42 ± 12,26	73,21 ± 13,19	69,35 ± 11,80	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,44 ± 3,19	26,81 ± 3,33	24,91 ± 3,00	0,01
CV (cm)	91,77 ± 11,12	94,90 ± 12,64	90,56 ± 10,31	-
PAS (mmHg)	125,43 ± 10,24	125,69 ± 11,32	125,33 ± 9,37	-
PAD (mmHg)	77,49 ± 8,27	77,21 ± 6,75	77,60 ± 8,23	-
Glicemia (mg/dl)	93,68 ± 15,13	89,52 ± 10,27	95,29 ± 16,41	-
CT (mg/dl)	243,07 ± 19,77	236,59 ± 20,68	245,57 ± 18,95	0,04
HDL-C (mg/dl)	58,10 ± 13,77	60,66 ± 16,03	57,11 ± 12,76	-
TG (mg/dl)	131,29 ± 57,13	133,48 ± 51,57	130,44 ± 59,45	-
LDL-C (mg/dl)	158,71 ± 21,51	149,23 ± 23,45	162,38 ± 19,67	0,005
Non HDL-C (mg/dl)	184,97 ± 23,47	175,93 ± 25,26	188,47 ± 21,92	0,01
CPK (UI/L)	94,42 ± 46,80	79,03 ± 38,76	100,37 ± 48,39	0,04
GOT (UI/L)	21,95 ± 7,12	21,34 ± 8,01	22,19 ± 6,79	-
GPT (UI/L)	23,33 ± 8,51	22,45 ± 7,99	23,67 ± 8,74	-
GGT (UI/L)	25,59 ± 13,82	29,10 ± 23,19	24,23 ± 7,45	-
Alcool n (%)	24 (23)	6 (21)	18 (24)	-
Fumo n (%)	21 (20)	4 (14)	17 (23)	-
Attività fisica n (%)	56 (54)	15 (52)	41 (55)	-

I dati sono n. %, media ± DS. Sono mostrati solo i valori di p significativi. BMI: indice di massa corporea; CV: circonferenza vita; PAS e PAD: pressione arteriosa sistolica e diastolica; CT: colesterolo totale; HDL-C: colesterolo-HDL; TG: trigliceridi; LDL-C: colesterolo-LDL; CPK: creatinfosfochinasi; GPT: transaminasi glutamico piruvica; GOT: transaminasi glutamico-ossalacetico; GGT: gammaglutammil-transferasi.

**Tabella II.** Effetti del trattamento con dieta e nutraceutici o sola dieta sui parametri in studio.

	SOGGETTI TRATTATI CON DIETA E NUTRACEUTICI			SOGGETTI TRATTATI CON SOLA DIETA (CONTROLLI)		
	T0	T6	p	T0	T6	p
Peso (kg)	69,35 ± 11,80	67,14 ± 11,64	< 0,001	73,21 ± 13,19	72,84 ± 13,07	0,002
CV (cm)	90,56 ± 10,31	88,59 ± 10,64	< 0,001	94,90 ± 12,64	93,16 ± 12,91	< 0,001
PAS (mmHg)	125,33 ± 9,37	122,89 ± 7,22	0,004	125,69 ± 1,32	125,00 ± 13,15	-
PAD (mmHg)	77,60 ± 8,23	76,09 ± 6,75	0,01	77,21 ± 6,75	74,80 ± 6,99	-
Glicemia (mg/dl)	95,29 ± 16,41	91,65 ± 11,18	0,02	89,52 ± 10,27	91,84 ± 11,56	-
CT (mg/dl)	245,57 ± 18,95	220,75 ± 23,80	< 0,001	236,59 ± 20,68	227,68 ± 25,29	0,005
HDL-C (mg/dl)	57,11 ± 12,76	60,69 ± 14,75	0,04	60,66 ± 16,03	59,84 ± 17,46	-
TG (mg/dl)	130,44 ± 59,45	112,23 ± 43,30	0,003	133,48 ± 51,57	129,64 ± 49,41	0,01
LDL-C (mg/dl)	162,38 ± 19,67	117,43 ± 54,15	< 0,001	149,23 ± 23,45	122,34 ± 55,25	0,004
Non HDL-C (mg/dl)	188,47 ± 21,92	136,59 ± 62,42	< 0,001	175,93 ± 25,26	144,69 ± 65,02	0,003
CPK (UI/L)	100,37 ± 48,39	98,32 ± 53,01	-	79,03 ± 38,76	89,40 ± 62,15	-
GOT (UI/L)	22,19 ± 6,79	21,12 ± 4,98	-	21,34 ± 8,01	20,80 ± 5,95	-
GPT (UI/L)	23,67 ± 8,74	21,52 ± 5,82	< 0,001	22,45 ± 7,99	21,72 ± 7,52	-
GGT (UI/L)	24,23 ± 7,45	23,12 ± 5,89	-	29,10 ± 23,19	27,72 ± 17,46	-

I dati sono n. %, media ± DS. Sono mostrati solo i valori di p significativi.

CV: circonferenza vita; PAS e PAD: pressione arteriosa sistolica e diastolica; CT: colesterolo totale; HDL-C: colesterolo-HDL; LDL-C: colesterolo-LDL; TG: trigliceridi; CPK: creatinfosfochinasi; GPT: transaminasi glutamico piruvica; GOT: transaminasi glutamico-ossalacetico; GGT: gammaglutammil-transferasi.

La Tabella I mostra le caratteristiche cliniche dei soggetti nel braccio di trattamento e di controllo al baseline: i due gruppi erano paragonabili per età e sesso (uomini 39% in entrambi; età media 55 anni), valori di PA e livelli di glicemia a digiuno. I soggetti reclutati erano in media in sovrappeso (BMI medio 25 kg/m<sup>2</sup>, circonferenza vita 91 cm), che era significativamente più pronunciato nei soggetti in solo trattamento dietetico (p = 0,01). Il profilo lipidico mostrava valori di CT, LDL-C e non HDL-C in media elevati e significativamente maggiori nel gruppo di trattamento (TC, p = 0,04; LDL-C, p = 0,005; non HDL-C, p = 0,01); i livelli di HDL-C erano inferiori di 3 mg/dl nel braccio di intervento (p > 0,05).

I soggetti del braccio di trattamento al *baseline* presentavano inoltre più elevati valori di CPK (p = 0,04), mentre i valori di transaminasi e GGT erano nel range di normalità e paragonabili tra i gruppi.

Anche il consumo di bevande alcoliche (23%), l'abitudine al fumo di sigaretta (20%) e la percentuale di soggetti che praticava attività fisica con regolarità (54%) erano paragonabili tra i due gruppi al baseline (Tab. I). Sono stati quindi paragonati gli effetti della sola dieta (gruppo controllo) o della dieta più integratore (gruppo trattamento) dopo 6 mesi di follow-up (Tab. II).

Come mostrato in Tabella II, la maggior parte dei parametri mostrava un significativo miglioramento dopo i 6 mesi di intervento.

Nel braccio trattato con sola dieta, dopo 6 mesi si assisteva a una significativa riduzione di peso e circonferenza vita (p = 0,02 e p < 0,001, rispettivamente) e a un miglioramento del profilo lipidico con riduzione dei livelli di TG (p = 0,01), di CT (p = 0,005), di LDL-C (p = 0,004) e di non HDL-C (p = 0,003).

Risultati simili sono stati ottenuti anche nel braccio di trattamento (Tab. II). In particolare, nel gruppo trattato con dieta e nutraceutici, si osservava, rispetto al basale, una riduzione significativa di peso, circonferenza vita, PA sia sistolica sia diastolica, glicemia a digiuno (p < 0,05, tutti). Anche il profilo lipidico era significativamente migliorato con riduzione dei livelli di CT (p < 0,001), LDL-C (p < 0,001), non HDL-C (p < 0,001) e TG (p = 0,003) e un incremento dei valori di HDL-C (p = 0,04). Anche i livelli di GGT risultavano ridotti dopo intervento dietetico (p < 0,001).

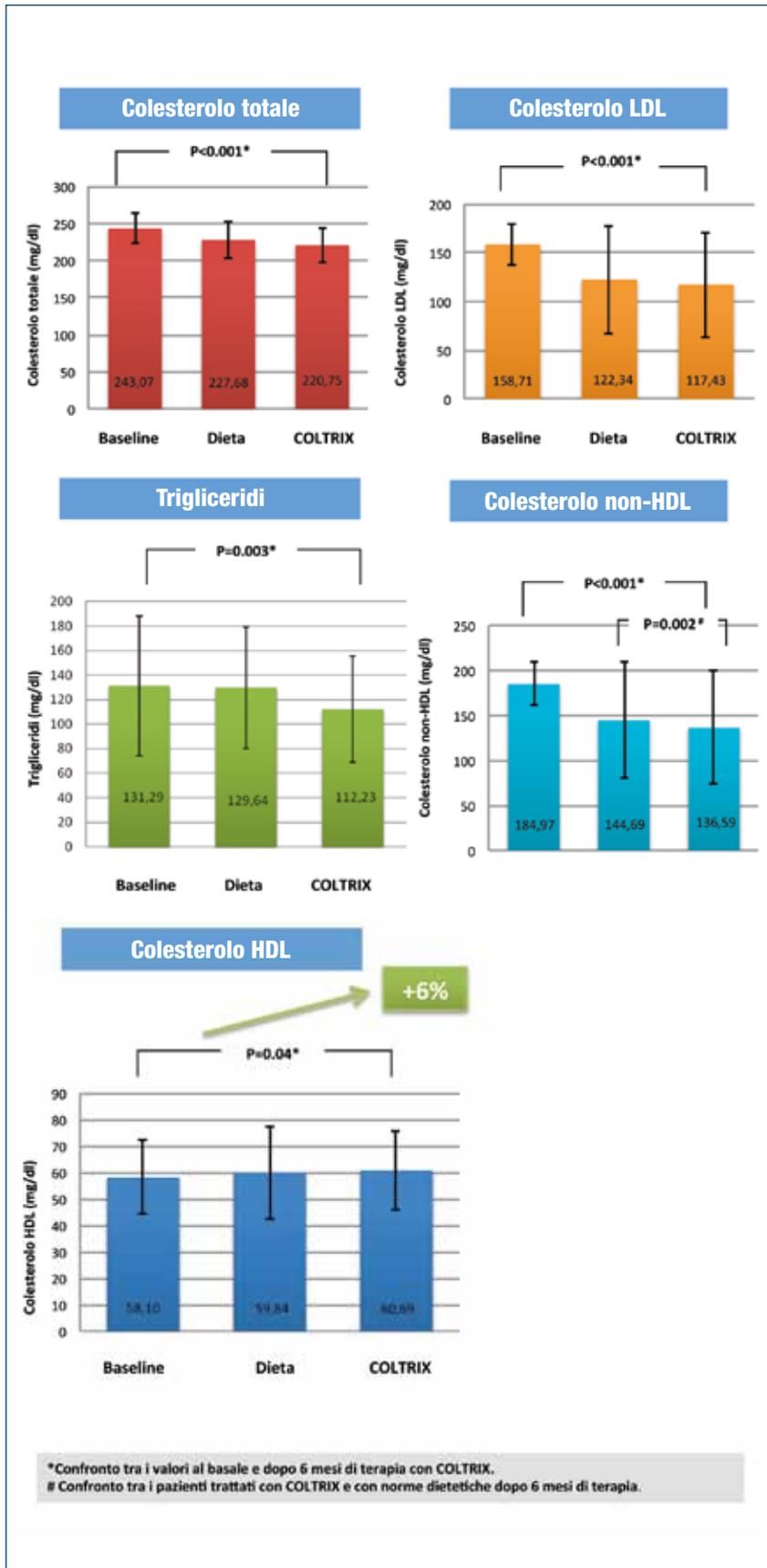
Sono state quindi valutate le differenze nell'efficacia del trattamento dietetico e con integratore sui parametri in studio. Dopo 6 mesi dall'arruolamento, infatti, sia i soggetti trattati con l'integratore che quelli che seguivano solo norme dietetiche mostravano una riduzione significativa dei valori di peso, circonferenza vita, CT, LDL-C, non HDL-C e TG (p < 0,05 tutti); tuttavia la variazione rispetto al basale dei parametri lipidici era significativamente maggiore nel gruppo di intervento rispetto ai controlli. Infatti, la Figura 1 mostra

che la differenza rispetto al baseline era a vantaggio del braccio di trattamento con integratore per tutti i parametri in studio: ΔCT (mg/dl) -24,67 ± 22,12 vs -8,20 ± 14,77; p < 0,001; ΔLDL-C (mg/dl) -24,52 ± 24,79 vs -7,54 ± 18,66; p = 0,003; Δ Non HDL-C (mg/dl): -28,09 ± 26,87 vs -9,76 ± 18,23; p = 0,002.

## Conclusioni

L'uso dei nutraceutici potrebbe rappresentare una reale alternativa per il trattamento della dislipidemia in alcuni gruppi di pazienti. Tra i componenti presenti nei vari integratori oggi disponibili in commercio, esistono diverse molecole che presentano una potenziale azione ipolipemizzante e per il riso rosso fermentato è stata anche documentata un'azione di riduzione degli eventi CVD<sup>34</sup>. In virtù del grande sviluppo dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante, alcune società scientifiche, come la Società Europea di Cardiologia, hanno recentemente introdotto nelle loro linee guida l'uso dei nutraceutici nella gestione delle dislipidemie, con l'indicazione d'uso in soggetti a medio e basso rischio CVD in cui una modesta riduzione dei valori di LDL-C può essere sufficiente per raggiungere i "valori target" desiderati<sup>35</sup>.

Il nostro studio si è rivolto proprio a questa categoria di soggetti, indagando i potenziali vantaggi rispetto alla sola dieta di un inte-



**Figura 1.**  
Effetti del trattamento con Coltrix per 6 mesi sul profilo lipidico

gratore naturale ad azione prevalentemente ipocolesterolemizzante in un gruppo di pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata, in prevenzione cardiovascolare primaria. In questa popolazione, il trattamento con Coltrix® è stato altamente tollerato, associandosi a un limitato numero di eventi avversi, nessuno dei quali ha causato l'interruzione della terapia.

I nostri risultati, inoltre, da un lato confermano e rinforzano il messaggio che la dieta è efficace nel migliorare non solo il peso corporeo ma anche il profilo lipidico e metabolico dei pazienti trattati. Dall'altro, dimostrano che pur continuando un regime dietetico adeguato, il trattamento con questa miscela di nutraceutici riesce a portare dei benefici addizionali in termini di effetto ipocolesterolemizzante e, soprattutto, di incremento dei livelli di HDL-C. È infatti noto come un incremento dei livelli di HDL-C al di sopra di 60 mg/dl rappresenti un importante fattore protettivo nei confronti degli eventi CVD e che, purtroppo, a oggi le opzioni terapeutiche per ottenere tale incremento siano davvero limitate. È possibile che l'incremento dei valori di HDL-C osservato nel braccio di intervento del nostro studio sia riconducibile alla quota di monocina K, presente nell'integratore utilizzato, che com'è noto ha un'azione simile alla lovastatina, a oggi la statina con il maggiore effetto sui livelli di HDL-C. Anche il marcato effetto sui livelli di LDL-C rende questo integratore adatto a trattare l'ipercolesterolemia lieve-moderata soprattutto nei soggetti in prevenzione primaria.

Nei soggetti "metabolici" inoltre, nei quali è opportuno non limitarsi alla valutazione del colesterolo LDL, questo integratore offre un ulteriore effetto di riduzione dei livelli di non HDL-C. Infine, il maggior effetto sul peso rispetto alla sola dieta osservato nei soggetti in trattamento con Coltrix® potrebbe essere riconducibile a una maggior attenzione e una maggiore motivazione a modificare lo "stile di vita" nei soggetti che assumono quotidianamente una "pillola per il colesterolo".

Seppur limitato da una casistica alquanto ridotta, il nostro studio è stato condotto con rigore metodologico, dal momento che i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con sola dieta o dieta e integratore, il dosaggio dei parametri di laboratorio è stato condotto in maniera centralizzata e l'aderenza al trattamento, sia nutrizionale

sia con l'integratore, è stata valutata con un follow-up intermedio a 3 mesi. In conclusione il nostro studio dimostra che il trattamento con Coltrix® è efficace nel migliorare il profilo lipidico di pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata in prevenzione cardiovascolare primaria. I nutraceutici rappresentano quindi oggi un valido supporto nei pazienti in prevenzione primaria, in quelli intolleranti alle statine e, perché no, se correttamente utilizzati, anche nei soggetti già trattati con statine che non riescono a raggiungere il target terapeutico desiderato.

## Bibliografia

- 1 American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2008*. Diabetes Care 2008;31:S12-54.
- 2 NCEP. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- 3 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- 4 Giuni-Berthold I, Berthold HK. *Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent*. Am Heart J 2002;143:356-65.
- 5 Janikula M. *Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease?* Alt medicine review 2002;7:203-17.
- 6 Castaño G, Fernández L, Mas R, et al. *Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus*. Clin Drug Investig 2003;23:639-50.
- 7 Castaño G, Menéndez R, Mas R, et al. *Effects of policosanol and lovastatin on lipid profile and lipid peroxidation in patients with dyslipidemia associated with type 2 diabetes mellitus*. Int J Clin Pharmacol Res 2002;22:89-99.
- 8 Castaño G, Mas R, Fernández L, et al. *Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolaemia*. Drugs Aging 2003;20:153-63.
- 9 Varady KA, Wang Y, Jones PJ. *Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease*. Nutr Rev 2003;61:376-83.
- 10 Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, et al. *Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial*. JAMA 2006;295:2262-9.
- 11 Marinangeli CP, Jones PJ, Kassis AN, et al. *Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction*. Crit Rev Food Sci Nutr 2010;50:259-67.
- 12 Klimek M, Wang S, Ogunkamni A. *Safety and efficacy of red yeast rice (Monascus purpureus) as an alternative therapy for hyperlipidemia*. P&T 2009; 34:313-27
- 13 Chena C-H, Yangb J-C, Uangc Y-U, et al. *Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products*. Int J Pharm 2013;444:18-24.
- 14 Man RY, Lynn EG, Cheung F, et al. *Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2)*. Mol Cell Biochem 2002;233:153-8.
- 15 Wei W, Li C, Wang Y, et al. *Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term Cholestin (Monascus purpureus-fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits*. J Nutr Biochem 2003;14:314-8.
- 16 Wei W, Li C, Wang Y, et al. *Effects of Monascus purpureus-fermented rice on lipidemia and fatty liver in quail*. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 2006;119:67-75.
- 17 Lin CC, Li TC, Lai MM. *Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in subjects with hyperlipidemia*. Eur J Endocrinol 2005;153:679-86.
- 18 Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, et al. *Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in children and young adults with secondary hyperlipidemia: a preliminary report*. Eur J Intern Med 2009; 20:57-61.
- 19 Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, et al. *Efficacy and safety of Monascus purpureus went rice in subjects with secondary hyperlipidemia*. Clin Exp Nephrol 2008;12:189-94.
- 20 Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. *Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial*. Ann Intern Med 2009;150:830-9.
- 21 Liu J, Zhang J, Shi Y, et al. *Chinese red yeast rice (Monascus purpureus) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Chin Med 2006;1:4.
- 22 Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. *Pre-clinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases*. Biochim Biophys Acta 2015;1852:1155-77.
- 23 Tome-Carneiro J, Gonzalez M, Larrosa M, et al. *Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial*. Mol Nutr Food Res 2012;56:810-21.
- 24 Timmers S, Konings E, Bilet L, et al. *Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans*. Cell Metab 2011;14:612-22.
- 25 Bo S, Ciccone G, Castiglione A, et al. *Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. Curr Med Chem 2013;20:1323-31.
- 26 Yoshino G, Kazumi T, Amano M, et al. *Effects of gamma oryzanol on hyperlipidemic subjects*. Curr Ther Res 1989;45:543-52.
- 27 Yoshino G, Kazumi T, Amano M, et al. *Effects of gamma-oryzanol and probucol on hyperlipidemia*. Curr Ther Res 1989;45:975-82.
- 28 Geromel V, Darin N, Chrétien D, et al. *Coenzyme Q(10) and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits*. Mol Genet Metab 2002;77:21-30.
- 29 Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF. *Coenzyme Q<sub>10</sub> improves endothelial dysfunction in statin-treated type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2009;32:810-2.
- 30 Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, et al. *Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:354-63.
- 31 B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. *Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials*. Am Heart J 2006;151:282-7.
- 32 Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. *Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials*. Eur Heart J 2009;30:6-15.
- 33 Caretto A e il Gruppo di Studio ADI (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) sulle dislipidemie. *Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie*. Milano: Edizioni Helios Srl 2009.
- 34 Lu Z, Kou W, Du B, et al. *Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction*. Am J Cardiol 2008;101:1689-93.
- 35 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

## Risposte ai precedenti questionari 2015, vol. 15, n. 1,

### Gli standard di cura quarto step: acarbose e insulina basale • Italo Paolini

1. L'effetto della terapia con acarbose sui livelli di emoglobina glicata è, mediamente, pari a:
  - a. 1,8%
  - b. 3%
  - c. 0,8%**
  - d. 0,3%
2. L'uso di acarbose è controindicato in presenza di una delle seguenti condizioni, quale?
  - a. Scompenso cardiaco sistolico
  - b. Colite ulcerosa**
  - c. Ripetute ipoglicemia
  - d. Clearance creatinina uguale a 40 ml/min
3. La dose media giornaliera di acarbose è pari a:
  - e. 300 mg**
  - f. 150 mg
  - g. 450 mg
  - h. 600 mg
4. Gli inibitori dell'alfa glucosidasi hanno rispetto all'insulina:
  - a. Aumento della sensibilità all'insulina**
  - b. Riduzione della sensibilità all'insulina
  - c. Non hanno effetto sulla sensibilità all'insulina
  - d. Aumento dell'insulino-resistenza

### Medicina d'iniziativa e informatizzazione. Due aspetti essenziali della Best Practice nello screening del diabete mellito tipo 2. Lo studio S.D.P. (Screening Diabete Palermo) • Tindaro Iraci

1. Quale delle seguenti procedure di screening del diabete tipo 2, è raccomandata dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete?:
  - a. Misurazione della glicemia a digiuno su plasma venoso in laboratorio
  - b. Dosaggio della HbA<sub>1c</sub> standardizzato e allineato IFCC
  - c. OGTT nei soggetti con alterata IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete
  - d. Tutte le precedenti**
2. Quale tra le seguenti condizioni di disglycemia ha elevato valore predittivo di sviluppo futuro di diabete tipo 2:
  - a. Alterata IFG
  - b. Ridotta tolleranza agli IGT
  - c. HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol (dosaggio allineato IFCC)
  - d. Tutte le precedenti**
3. Il follow-up dei soggetti con disglycemia: IFG/IGT/HbA<sub>1c</sub> 42-48 mmol/mol prevede:
  - e. Il monitoraggio annuale della tolleranza glicidica**
  - f. Il monitoraggio ogni 2 anni della tolleranza glicidica
  - g. Il monitoraggio ogni 3 anni della tolleranza glicidica
  - h. Nessuna delle precedenti
4. Quale ruolo hanno i sistemi informatici nella realizzazione dei programmi di screening del diabete?
  - a. Consentono di individuare facilmente i soggetti a rischio di diabete
  - b. Attraverso l'audit clinico e gestionale consentono di migliorare il management
  - c. Non aiutano a migliorare il livello di performance
  - d. a + b**