

il Diabete

Vol. 32, N. 4, dicembre 2020



– RASSEGNE

Diabete mellito di tipo 2 e medicina di genere

Durata ottimale della doppia antiaggregazione nel paziente diabetico affetto da coronaropatia

Assistenza integrata alla persona con diabete di tipo 2: pro e contro nell'analisi dell'esperienza piemontese

– EDITORIALI

Iperglicemia alla prima post-carico orale: implicazioni per la previsione e la diagnosi del diabete di tipo 2

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Caratteristiche dei soggetti NGT 1-h high di etnia giapponese

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

Le vescicole extracellulari nella sindrome metabolica, possibili implicazioni diagnostiche e terapeutiche

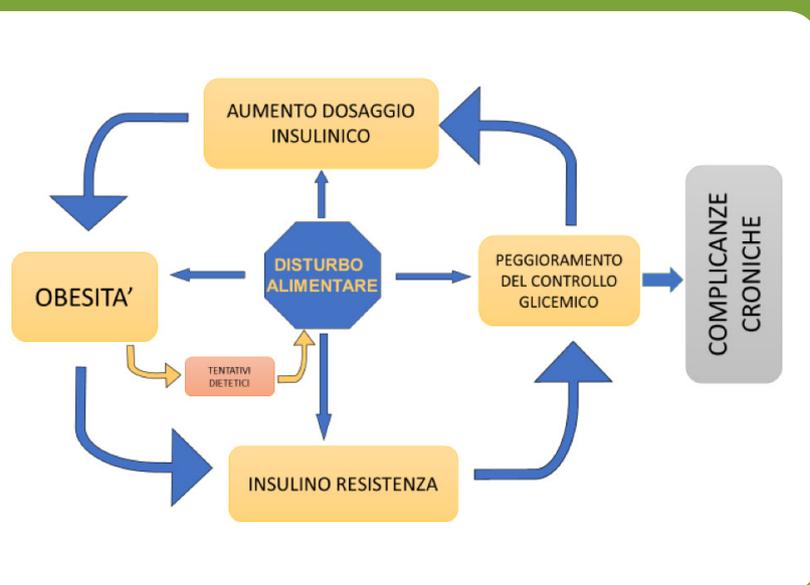
– AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE

Nuove tecnologie e management della Sindrome del Piede Diabetico (SPD): un link accelerato dalla pandemia Covid-19

– VITA DELLA SID

26° Congresso interassociativo SID-AMD Lombardia, 23-24 ottobre 2020

Diabete e complicanze: dubbi e certezze



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Paolo Cavallo Perin (Torino)

Co-direttori

Francesco Dotta (Siena)
Simona Frontoni (Roma)
Marta Letizia Hribal (Catanzaro)
Lorella Marselli (Pisa)
Anna Solini (Pisa)
Roberto Trevisan (Bergamo)

Comitato di Redazione

Danila Capoccia (Roma)
Franco Cavalot (Torino)
Giuseppe Daniele (Pisa)
Gian Paolo Fadini (Padova)
Teresa Vanessa Fiorentino (Catanzaro)
Francesca Fiory (Napoli)
Gabriella Gruden (Torino)
Annunziata Lapolla (Padova)
Luigi Laviola (Bari)
Roberto Miccoli (Pisa)
Matteo Monami (Firenze)
Andrea Natali (Pisa)
Annalisa Natalicchio (Bari)
Antonio Nicolucci (Pescara)
Emanuela Orsi (Milano)
Gabriele Perriello (Perugia)
Piermarco Piatti (Milano)
Lorenzo Piemonti (Milano)
Salvatore Piro (Catania)
Paolo Pozzilli (Roma)
Sabrina Prudente (Roma)
Giuseppe Pugliese (Roma)
Gregory Alexander Raciti (Napoli)
Laura Sciacca (Catania)

Responsabili di Redazione

Maria Felice Brizzi (Torino)
Fabio Broglio (Torino)
Paolo Fornengo (Torino)
Ivana Rabbone (Torino)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Francesco Purrello (Catania)

Presidente Eletto

Agostino Consoli (Chieti)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Salvatore Piro (Catania)

Consiglieri

Fabio Broglio (Torino)
Angelo De Pascale (Genova)
Massimo Federici (Roma)
Frida Leonetti (Roma)
Edoardo Mannucci (Firenze)
Annalisa Natalicchio (Bari)
Gianluca Perseghin (Milano)
Massimiliano Petrelli (Ancona)
Ferdinando Carlo Sasso (Napoli)
Anna Solini (Pisa)
Giovanni Targher (Verona)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2018-2020

Agostino Consoli (Chieti)
Francesco Purrello (Catania)
Giorgio Sesti (Catanzaro)

Sommario

- RASSEGNE

- 253 **Diabete mellito di tipo 2 e medicina di genere**
Isanna Murro, Carmen Di Noia, Alice Penza, Giovanni De Pergola
- 264 **Durata ottimale della doppia antiaggregazione nel paziente diabetico affetto da coronaropatia**
Monica Verdoia, Rocco Gioscia, Giuseppe De Luca
- 274 **Assistenza integrata alla persona con diabete di tipo 2: pro e contro nell'analisi dell'esperienza piemontese**
Andrea Pizzini, Luigi Gentile e Carlo Bruno Giorda

- EDITORIALI

- 283 **Iperglicemia alla prima post-carico orale: implicazioni per la previsione e la diagnosi del diabete di tipo 2**
Teresa Vanessa Fiorentino e Giorgio Sesti

- AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA A CURA DI M.L. HRIBAL

- 293 **Caratteristiche dei soggetti NGT 1-h high di etnia giapponese**

295 - JOURNAL CLUB

- MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE A CURA DI L. MARSELLI

- 297 **Le vescicole extracellulari nella sindrome metabolica, possibili implicazioni diagnostiche e terapeutiche**
Valerio Azzimato

- AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE A CURA DI F. DOTTA, A. SOLINI

- 308 **Nuove tecnologie e management della Sindrome del Piede Diabetico (SPD): un link accelerato dalla pandemia Covid-19**
Anna Tedeschi, Roberto Anichini

- VITA DELLA SID

- 316 **26° Congresso interassociativo SID-AMD Lombardia, 23-24 ottobre 2020**
Diabete e complicanze: dubbi e certezze

PLATINUM CIRCLE



GOLDEN CIRCLE



SILVER CIRCLE



il Diabete

Vol. 32, N. 4, dicembre 2020

Direzione Scientifica

Paolo Cavallo Perin, Torino

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2020 SID
Società Italiana di Diabetologia
ISBN 978-88-6923-684-6
ISSN Online 1720-8335

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.



Bononia University Press

Bononia University Press

Via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna
tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019
e-mail: info@buponline.com
www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano
n. 706 del 2/11/1988

Progetto grafico: Alessio Bonizzato

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Diabete mellito di tipo 2 e medicina di genere

Isanna Murro, Carmen Di Noia, Alice Penza, Giovanni De Pergola

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana,
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004a>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle patologie croniche di maggior impatto e, sebbene i casi diagnosticati nel mondo siano ad oggi circa 463 milioni, il trend di crescita esponenziale permette d'ipotizzare un ulteriore incremento di 237 milioni di persone per il 2045 (1) (IDF, 2019). Recentemente sono emerse evidenze scientifiche che supportano la esistenza di differenze di genere nella fisiopatologia e nelle complicanze del DM2, stimolando un crescente interesse verso lo sviluppo di nuovi approcci di prevenzione e terapia basati anche sulle risposte biologiche associate al sesso.

Sesso e prevalenza di alterata glicemia a digiuno, alterata tolleranza glucidica e DM2

Alcuni studi di popolazione (AusDiabStudy, Inter99 Study, GENNID Study Group, ecc.) hanno dimostrato che gli uomini hanno una maggiore prevalenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) e DM2 (2-5), mentre le donne mostrano una maggiore prevalenza di alterata tolleranza glucidica (IGT) dopo carico orale con glucosio (75 grammi) (2-5); tale ultimo fenomeno è stato attribuito alla minore quantità di massa muscolare nelle donne ed è ampiamente noto che il muscolo è una delle principali sedi di utilizzazione del glucosio (2). Peraltro, i livelli circolanti di emoglobina glicata (HbA1c) non sono risultati differenti nei diversi studi epidemiologici (2-5). Complessiva-

mente, non risultano chiare differenze del metabolismo glucidico legate al sesso *per se*, ma nella donna possono essere determinanti lo stato estrogenico, la presenza della menopausa e l'età. Infatti, le donne presentano un'accelerazione del rischio di sviluppare il diabete dopo la menopausa, indipendentemente dall'area geografica e da altri fattori che comunemente favoriscono lo sviluppo del diabete nella popolazione generale (6) (Fig. 1). Uno studio condotto in oltre 16.000 donne cinesi ha dimostrato che quelle che presentano la menopausa prima dei 45 anni presentano un maggiore rischio di sviluppare il diabete

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

rispetto a quelle che manifestano la menopausa a partire dai 50 anni (7). In linea con questi dati, l'EPIC-InterAct, uno studio che ha avuto un follow-up di oltre 10 anni, ha documentato che le donne che presentano la menopausa prima dei 40 anni hanno un maggiore rischio di DM2 rispetto a quelle che manifestano la menopausa a 50 anni (8). Diversi studi longitudinali hanno evidenziato che le donne sottoposte ad ovariectomia hanno un maggior rischio di sviluppare il diabete rispetto a quelle con menopausa spontanea (9-10). Inoltre, la terapia con estrogeni naturali riduce la glicemia a digiuno nelle donne in menopausa, indicando un effetto protettivo di tali ormoni sul rischio di diabete (3). Per quanto attiene ai meccanismi indotti dalla menopausa, la carenza estrogenica può indurre un deficit della secrezione insulinica e/o ridurre la sensibilità insulinica periferica e persino la *glucose effectiveness*, ossia la capacità del glucosio stesso di fare ingresso nelle cellule, indipendentemente dall'azione insulinica (11). Deve essere comunque evidenziato che l'estradiolo esercita un effetto favorevole sulla omeostasi glucidica all'interno di un *range* di valori circolanti dell'ormone e, pertanto, può svilupparsi una condizione d'insulino-resistenza quando sussiste iperestrogenismo (12) o sono utilizzati estrogeni di sintesi (13). Infine, se la prevalenza del diabete è complessivamente maggiore negli uomini, dopo una certa età vi sono più donne che uomini affetti da diabete (14) perché, oltre all'effetto della menopausa, aumenta progressivamente il numero di donne in vita (14-15).

Influenza del sesso sulla obesità quale fattore di rischio del DM2

L'obesità, patologia caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo, è notoriamente un fattore di rischio per il DM2, ed è interessante osservare che lo studio americano NHANES (osservazioni 1999-2004) ha dimostrato che circa il 50% delle donne ed il 30% degli uomini adulti ha un eccesso di grasso corporeo (16). Il rischio di DM2 aumenta se il grasso si accumula prevalentemente in sede viscerale ed i valori *cut-off* di circonferenza addominale al di sopra dei quali aumenta il rischio di DM2 differiscono tra uomo (94 cm) e donna (80 cm) (1). Se si fa riferimento specificatamente alla obesità addominale, negli USA, questa è maggiore nelle donne rispetto agli uomini (58.0% vs 41,1%) (17) e tale differenza è stata confermata nella maggior parte delle altre nazioni ed in tutte le fasce di età (6). Ancora,

lo *Jackson Heart Study* ha dimostrato che la espansione di grasso viscerale è associato ad un aumento della glicemia a digiuno e del DM2 in entrambe i sessi, ma l'associazione statistica è più forte nelle donne (18). Infine, la perdita di peso dopo 1 anno di trattamento mediante modificazioni dello stile di vita è direttamente proporzionale al BMI di partenza, ma tale relazione è significativa ed indipendente soltanto nel sesso femminile (19).

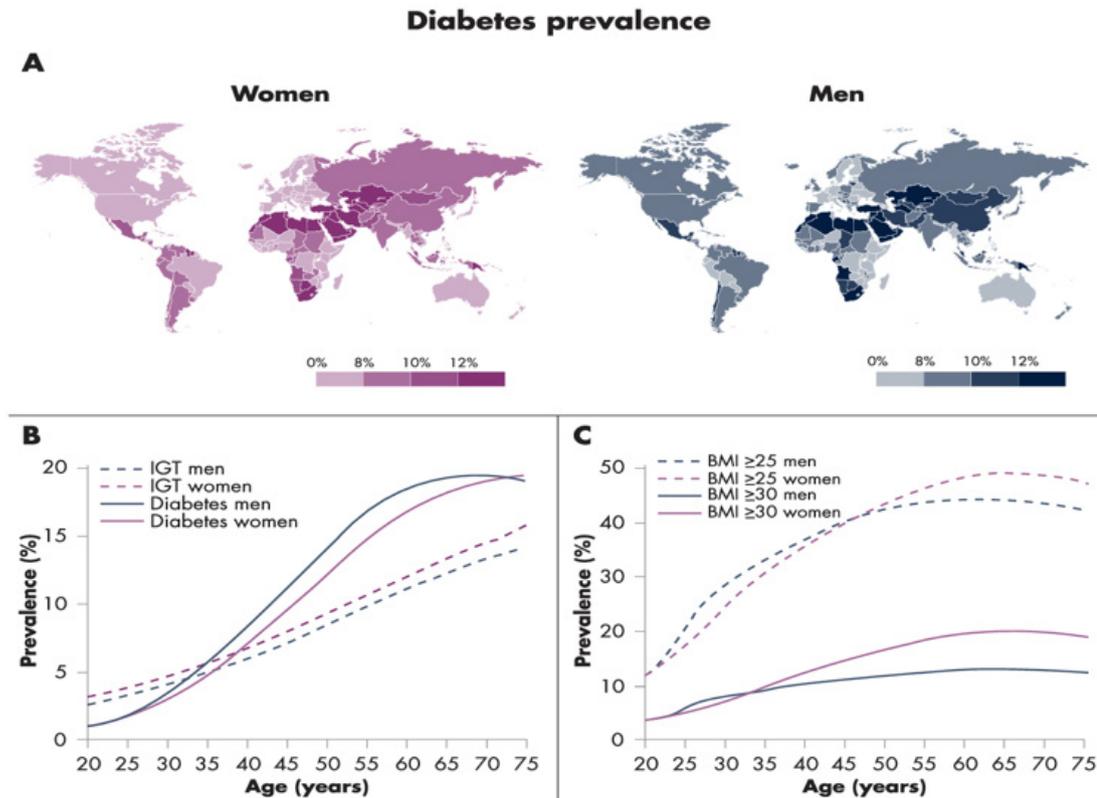
Sesso e sensibilità insulinica

La sensibilità insulinica può essere influenzata dal sesso ed è teoricamente maggiore negli uomini. Teoricamente perché, rispetto agli uomini della stessa età, le donne hanno meno massa muscolare e più tessuto adiposo, un aumento dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi (FFA) ed un maggiore contenuto di lipidi nelle cellule muscolari, tutti fattori che possono promuovere insulino-resistenza. In realtà, le donne sono meno suscettibili agli effetti sfavorevoli degli FFA sull'azione insulinica e, complessivamente, gli uomini hanno la stessa sensibilità insulinica delle donne (20). Peraltro, esperimenti di *clamp* euglicemico iperinsulinemico, ossia il metodo gold-standard per quantificare l'azione insulinica sistemica, hanno dimostrato che le donne manifestano una maggiore azione insulinica nel favorire l'utilizzazione del glucosio nel muscolo scheletrico, anche a parità di livello di fitness (21). Le donne presentano anche un aumento della *glucose effectiveness* (22) e del *disposition index*, ossia una maggiore secrezione d'insulina per uno specifico livello d'azione dell'ormone (22). I meccanismi che sottendono la migliore omeostasi glucidica nelle donne non sono stati definiti, ma gli effetti favorevoli sono prevalentemente imputabili agli estrogeni circolanti, sempre per concentrazioni comprese in una specifica finestra fisiologica e, di conseguenza, l'effetto del sesso si riduce marcatamente dopo la menopausa (13).

Deficit di testosterone e DM2 negli uomini

Un'altra area di divergenze è il differente effetto del testosterone sul metabolismo glucidico negli uomini e nelle donne. Infatti, il deficit di testosterone predispone al diabete negli uomini, mentre l'aumento dei livelli circolanti di questo androgeno predispone al diabete nelle donne. Molti studi prospettici di popolazione hanno dimostrato che bassi livelli circolanti di testosterone predicono la comparsa di diabete tipo 2 negli uomini, soprat-

Figura 1 ♦ A, Percentuale di donne (rosa) e uomini (blu) (età >25) con glicemia plasmatica maggiore o uguale a 126 mg/dL (7.0 mmol/L) o in trattamento farmacologico per ridurre la glicemia (standardizzato per età) nel 2014. B, Prevalenza dell'alterata tolleranza glucidica e del DM2 in relazione all'età ed al genere nel 2013. C, Prevalenza del sovrappeso e dell'obesità in relazione all'età ed al sesso nel 2013



tutto se anziani (23-24). In linea con gli effetti protettivi del testosterone, grandi *trials* randomizzati caso-controllo, effettuati in oltre 200 soggetti, hanno osservato un miglioramento del controllo glicemico nei pazienti con DM2 trattati con testosterone (25-26). I pazienti con cancro della prostata, trattati mediante castrazione farmacologica indotta da GnRH analoghi, rappresentano un buon modello per esaminare gli effetti della soppressione della produzione di testosterone sul metabolismo glucidico. Uno studio condotto in una popolazione di 70.000 uomini di età ≥ 66 anni, affetti da cancro della prostata ed in assenza di diabete, ha dimostrato che la castrazione farmacologica indotta da GnRH analoghi è risultato associato ad un incremento del 44% del rischio di diabete rispetto ai soggetti di controllo (27). In maniera simile, uno studio osservazionale di oltre 37.000 uomini con cancro della prostata (*Veterans Healthcare Administration*) ha dimostrato che il deficit di testosterone indotto da GnRH analoghi è risultato associato ad un incremento del 28%

della incidenza di DM2 rispetto ai soggetti di controllo (28).

Per quanto attiene ai meccanismi, il deficit di testosterone nel maschio favorisce lo sviluppo di obesità viscerale, insulino-resistenza, sindrome metabolica e riduzione della funzione β -cellulare (11, 29-34). Molti di questi effetti sono conseguenza delle azioni fisiologiche del testosterone sul metabolismo del tessuto adiposo. Infatti, agendo su recettori specifici per gli androgeni (35), il testosterone ha un effetto lipolitico (36) ed inibitorio sulla captazione di acidi grassi (37) negli adipociti.

Eccesso di testosterone e DM2 nelle donne

La riduzione dei livelli circolanti della sex-hormone binding globulin (SHBG), che induce un aumento dei livelli circolanti di testosterone libero, è un forte fattore predittivo indipendente per lo sviluppo di DM2 nelle donne (38). Singoli studi trasversali e prospettici e metanalisi hanno dimostrato che anche gli elevati livelli di testoste-

rone totale favoriscono lo sviluppo di DM2 nelle donne in menopausa ed un peggioramento del metabolismo glucidico nelle donne con DM2 (39-43). Se questi effetti sono sicuramente mediati dallo sviluppo di una condizione d'insulino-resistenza (42-43), le donne iperandrogeniche con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) presentano anche una disfunzione β -cellulare, con deficitaria od elevata secrezione basale insulinica e riduzione della risposta secretoria post-prandiale (44-45).

SESSO E RISCHIO DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le complicanze vascolari sono causa di maggiore morbilità e mortalità nel DM2, ma la prevalenza, la progressione e la fisiopatologia delle complicanze microvascolari (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovascolari (cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, arteriopatia periferica ed ictus) sono differenti nei due sessi. In generale, gli uomini presentano un maggiore rischio di complicanze microvascolari, mentre le donne presentano un maggiore rischio di quelle macrovascolari (46). Questo dato è di particolare interesse se si considera che, in assenza di diabete, le donne hanno una minore prevalenza di patologie micro- e macrovascolari rispetto agli uomini. Tra i pazienti affetti da DM2, le donne hanno notoriamente un maggiore rischio di sviluppare le malattie cardiovascolari rispetto agli uomini. Il primo studio ad osservare tale fenomeno è stato il Framingham Study, che riportò nelle donne con diabete una maggiore incidenza di scompenso cardiaco e di morte per malattie cardiovascolari (47-48). Successive meta-analisi hanno suggerito una maggiore incidenza di cardiopatia ischemica, ictus, e tutte le cause di mortalità nelle donne con diabete (49-50). Il Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS) ha dimostrato che, a differenza degli uomini con DM2, le donne affette da tale patologia hanno un maggior rischio di sviluppare la cardiopatia ischemica rispetto a quelle senza DM2; ancora, le donne con DM2 presentano l'ictus in età più giovane rispetto a quelle non affette da tale patologia (51).

Ampie meta-analisi hanno confermato che le donne con DM2 hanno un maggiore rischio relativo di cardiopatia ischemica, cardiopatia fatale, ed ictus rispetto ai maschi (52). Le motivazioni sono numerose. Una possibilità è che le donne aumentano di peso maggiormente rispetto agli uomini durante la transizione dalla normoglicemia al

diabete di tipo 2 e questo fenomeno si associa a maggiore evidenza di fenomeni quali disfunzione endoteliale, infiammazione e stato protrombotico (52). Un recente studio condotto in Danimarca nei soggetti con diabete ha riscontrato un aumento relativo delle malattie cardiovascolari nelle donne rispetto agli uomini ed in tutte le fasce di età (53). Un recente studio ha dimostrato che, tra gli individui con DM2 e buon controllo cardiometabolico, le donne hanno una peggiore perfusione miocardica ed una peggiore funzione diastolica rispetto agli uomini (54). Uno studio condotto nel UK ha dimostrato che, sebbene la incidenza dell'infarto del miocardio sia maggiore negli uomini, gli svariati fattori di rischio (BMI, pressione arteriosa ecc.) sono più strettamente associati all'infarto del miocardio nelle donne (55). Tutte queste associazioni tendono a ridursi con l'avanzare della età (55). Se consideriamo soltanto lo scompenso cardiaco, una review sistematica e meta-analisi che ha esaminato 47 coorti ed incluso 12 milioni di persone, ha concluso che il maggiore rischio di tale patologia cardiaca, indotto dal diabete, è significativamente maggiore nelle donne che negli uomini (56). Se consideriamo la sindrome coronarica acuta (ACS), una meta-analisi che ha esaminato studi sia di coorte sia caso-controllo (6, 16) ha concluso che il rischio aggiuntivo di ACS associato alla presenza del DM2 è significativamente maggiore nelle donne (RR: 2.46) che negli uomini (RR: 1.68) (57). Per completezza, merita di essere riferito che, mentre la gran parte degli studi concludono per una maggiore prevalenza delle patologie cardiache nella donna, altri studi hanno portato a risultati meno consistenti per quanto attiene alle differenze di genere nella prevalenza di scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, ictus, morte per tutte le cause e morte per cardiopatia ischemica nei soggetti con diabete (58-64).

A fronte di tutte queste informazioni, rimane il dato che le donne hanno un differente profilo dei fattori di rischio, hanno una importante variazione dei livelli circolanti degli ormoni sessuali nel corso della vita e sono genericamente trattate con minore efficacia rispetto agli uomini. Infatti, in confronto agli uomini affetti da DM2, le donne presentano una maggiore prevalenza di obesità, ipertensione ed ipercolesterolemia, ma sono trattate con minore frequenza con statine ed ACE-inibitori, soprattutto quando sono in esame i pazienti affetti da malattie cardiovascolari (65). Inoltre, le donne presentano *per se*

una ridotta aderenza alla terapia per quanto attiene sia alla malattia diabetica sia alla cardiopatia ischemica (6). Tutti questi fattori risultano pertanto essere confondenti sulla interpretazione dei risultati e dei meccanismi che sottendono alla relazione tra insulino-resistenza, diabete mellito e profilo del rischio cardiovascolare (66). Un recente studio di Wang et al. indica che le complicanze macrovascolari della malattia diabetica sono associate ad elevate concentrazioni di TT nelle donne in menopausa ed a bassi livelli circolanti di testosterone totale e deidroepiandrosterone nell'uomo (67). Questi risultati suggeriscono la importanza d'intraprendere una terapia integrativa con testosterone in presenza di un deficit di tali ormoni nei maschi. È importante considerare che le donne sviluppano le malattie cardiovascolari in ritardo rispetto agli uomini, e questo imporrebbe specifici aggiustamenti negli studi di popolazione, che dovrebbero esaminare le donne per un periodo più lungo rispetto agli uomini e all'interno di casistiche più ampie (7). Infine, un altro studio ha dimostrato che, tra i pazienti affetti da DM2, le donne presentano una maggiore ospedalizzazione per fibrillazione atriale rispetto agli uomini ma, tra i pazienti con FA, le donne sono sottoposte ad ablazione o pacemaker meno frequentemente rispetto agli uomini (68). Se si fa riferimento alla mortalità nei soggetti con diabete, una recente review sistematica e metanalisi ha analizzato 35 studi di coorte prospettici che hanno esaminato complessivamente 2.314.292 individui, dei quali sono deceduti 254.038 soggetti per tutte le cause. Il rapporto (HR) tra donne e uomini è stato di 1.17 per tutte le cause e di 1.97 per le malattie cardiovascolari (69). La relazione tra aumento del BMI e mortalità per malattie cardiovascolari non è lineare nei pazienti con DM2, ma la maggiore mortalità per livelli più elevati di BMI è presente nelle donne, ma non nei maschi (70).

Sesso e alterazioni dell'assetto lipidico nel DM2

L'*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*, che ha esaminato 258 donne e 220 uomini affetti da DM2, ha dimostrato che i livelli circolanti medi dell'apo-B, aggiustati per età ed etnia, sono maggiori nelle donne rispetto agli uomini (115.7 vs 110.2 mg/dl, $p < 0.01$) (71), suggerendo che la aterogenicità delle particelle LDL è maggiore nelle donne rispetto agli uomini con DM2.

Sesso e NAFLD nel DM2

Un recente studio italiano, che ha esaminato un'ampia casistica di soggetti con DM2, ha dimostrato che i maschi hanno un maggiore rischio di presentare NAFLD, diagnosticata mediante *fatty liver index* (FLI), soprattutto se in associazione alla giovane età ed a insulino-resistenza o danno d'organo (72). Ancora, il rischio di NAFLD aumenta parallelamente all'incremento della uricemia, soltanto nei maschi (73).

Sesso e iperuricemia nel DM2

La iperuricemia è notoriamente associata alla nefropatia diabetica, più negli uomini (OR: 1.67) che nelle donne (OR: 1.23) (74).

Sesso e OSAS nel DM2

Uno studio condotto in U.K. in pazienti con DM2 ha dimostrato che il sesso maschile è presente tra i fattori predittivi di sindrome delle apnee durante il sonno (OSAS) (75).

Sesso e cancro

Tra i pazienti con diabete di tipo 2, le donne presentano un rischio di cancro associato alla obesità maggiore che negli uomini (76), soprattutto se è presente iperuricemia (77). Per quanto concerne specificatamente il cancro del colon, uno studio multicentrico europeo, che ha esaminato oltre 55.000 persone con DM2, ha dimostrato che, mentre gli uomini presentano un maggiore rischio di sviluppare il cancro del colon distale (hazard ratio: 1.42), le donne hanno un maggiore rischio di sviluppare il cancro del colon prossimale (hazard ratio: 1.58) (78). Non sono risultate differenze legate al sesso per quanto attiene al cancro del retto. Ancora, per quanto concerne specificatamente il cancro del fegato nei pazienti con diabete di tipo 2, è maggiore la percentuale di uomini (HR: 1.38) che sviluppa il cancro del fegato rispetto alla percentuale di donne (HR: 1.25) (79).

Sesso e patologia cognitiva

Un recente studio *cross-sectional* condotto in una popolazione di soggetti con DM2 ha dimostrato che la prevalenza di alterazioni cognitive su base non vasculopatica è maggiore prevalenza negli uomini (14.8%) rispetto alle donne (8.3%) e tale differenza si è mantenuta significativa dopo controllo per i comuni fattori di rischio per le

patologie cognitive (80). Un altro studio concernente i pazienti con DM2 ha invece mostrato che le donne presentano una maggiore prevalenza di casi di demenza su base vasculopatica (81).

Sesso e mortalità per DM2

Utilizzando i dati del DALY (*Disability-Adjusted Life Years*), il *Global Burden of Diseases Study* ha recentemente pubblicato che la mortalità imputabile al diabete di tipo 2 è maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile (82).

Sesso e disturbi della sfera psicologica nel DM2

Per quanto attiene alla patologia più frequente, la depressione nei pazienti con diabete è presente nel 49.6% delle donne e nel 36.8% degli uomini (83).

Sesso e disturbi del comportamento alimentare (DCA) nel DM2

Uno studio multicentrico italiano, condotto in pazienti affetti da diabete di tipo 2, ha dimostrato che i DCA sono più frequenti tra le donne che negli uomini (84).

Sesso e fumo di sigaretta

Da uno studio condotto in pazienti con DM2 è emerso che le donne attribuiscono maggiormente al fumo di sigaretta il ruolo di fattore anti-stress, sostituendo più frequentemente la tradizionale sigaretta con mezzi alternativi meno nocivi, mentre gli uomini tendono a minimizzare l'effetto sfavorevole del fumo (85).

Sesso e accesso alle cure

Una recente *review* sistematica ha messo in evidenza come, rispetto agli uomini, le donne incontrano maggiori ostacoli nell'accesso alle cure per la patologia diabetica (86). Questo fenomeno è verosimilmente attribuibile alla presenza di barriere socioculturali, psicologiche, personali, economiche e geografiche che le donne tutt'oggi incontrano a causa della mancanza di indipendenza che le caratterizza nel contesto sociale.

TERAPIA DEL DIABETE

Sesso e fattori nutrizionali

A parità di numero di calorie introdotte, gli uomini hanno dimostrato di perdere più peso rispetto alle donne quando seguono una dieta ipocalorica (circa 800 kcal/die)

per un periodo di 8 settimane, mentre le donne peraltro perdono più massa magra, predisponendosi a riacquistare peso più facilmente rispetto agli uomini (87). Le diete ad alto carico glicemico aumentano il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 negli adulti, ma il fenomeno è risultato significativo soltanto negli uomini (88).

Sesso e attività fisica

Tra i pazienti con diabete di tipo 2, le donne presentano una maggiore aderenza ai consigli concernenti l'attività fisica (89).

Sesso e richiesta della chirurgia bariatrica

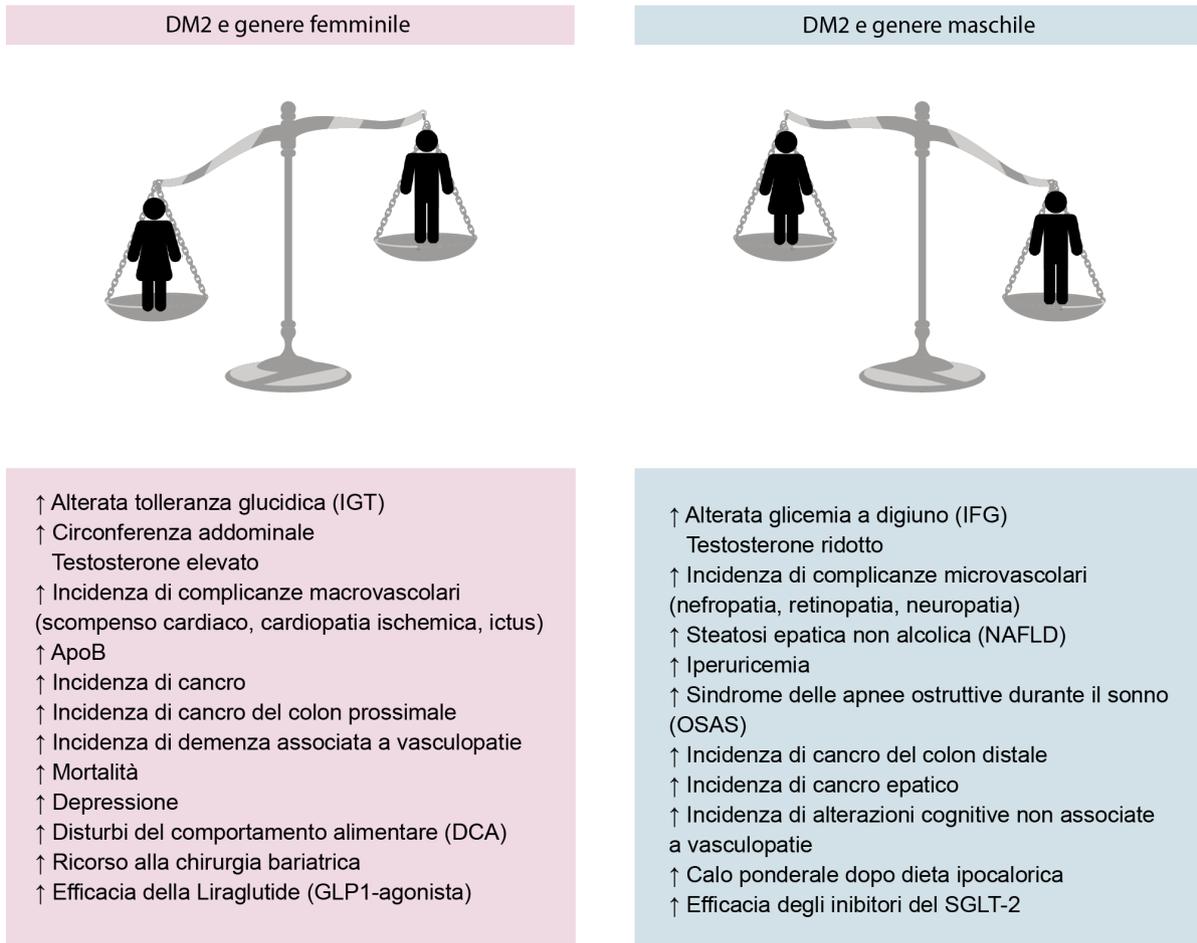
Tra i pazienti con diabete di tipo 2, le donne richiedono con maggiore frequenza la chirurgia bariatrica (89).

Terapia farmacologica

La liraglutide, agonista dei recettori per il GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*), ormone gastrointestinale che riduce il senso di fame, anticipa il senso di sazietà e migliora il controllo delle glicemie, ha dimostrato di essere più efficace nelle donne rispetto agli uomini con DM2 (90). Un altro studio, condotto in Giappone utilizzando un altro agonista GLP-1, la dulaglutide, ha dimostrato che il sesso non influenza i livelli circolanti della HbA_{1c}, ma le donne presentano una maggiore perdita di peso insieme ad una maggiore incidenza di eventi avversi (nausea ecc.) rispetto ai maschi (91). Un recente studio, effettuato in pazienti ipogonadici con diabete di tipo 2, ha riportato che la contemporanea somministrazione di liraglutide e testosterone potenzia i risultati ottenibili con un solo farmaco sul metabolismo glucidico e sul peso corporeo (92). Infine, tutte le recenti linee guida sulla terapia del DM2 propongono un uso precoce degli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio-2 (SGLT-2) o degli agonisti dei recettori del GLP-1 nei pazienti con DM2 ad elevato rischio cardiovascolare, poiché questi farmaci hanno dimostrato di ridurre il rischio dei maggiori eventi cardiaci avversi (MACE). Per quanto attiene al ruolo del sesso, l'effetto è maggiore negli uomini rispetto alle donne per quanto attiene agli inibitori SGLT-2, mentre gli agonisti dei recettori per i GLP-1 esercitano un effetto sul decremento dei MACE che è sovrapponibile nei due sessi (93). La figura 2 sintetizza tutte le alterazioni legate al sesso in presenza di DM2.

Figura 2 ◆

PREVALENZA DELLE ALTERAZIONI LEGATE AL SESSO IN PRESENZA DI DM2



BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 9th ed., 2019.
2. Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, et al. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test - the AusDiab study. *Diabet Med* 25: 296-302, 2008.
3. van Genugten RE, Utzschneider KM, Tong J, et al. Effects of sex and hormone replacement therapy use on the prevalence of isolated impaired fasting glucose and isolated impaired glucose tolerance in subjects with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 3529-35, 2006.
4. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 26: 2335-40, 2003.
5. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, et al. Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med* 20: 915-920, 2003.
6. Kautzky-Willer A, von Euler M, Oertelt-Prigione S. Editorial: sex and gender aspects in diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 10: 813, 2019.
7. Shen L, Song L, Li H, et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetes Metab* 43(4): 345-50, 2017.
8. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 36: 1012-19, 2013.
9. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, et al. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical

- and emotional symptoms and hormone profile, *Maturitas* 28: 35-45, 1997.
10. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 37: 725-33, 2014.
 11. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiology & Behavior*, 187: 20-23, 2018.
 12. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 34: 309-38, 2013.
 13. Perseghin G, Scifo P, Pagliato E, et al. Gender factors affect fatty acids-induced insulin resistance in nonobese humans: effects of oral steroidal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3188-96, 2001.
 14. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
 15. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 314: 1021-29, 2015.
 16. Dybala MP, Brady MJ, Hara M. Disparity in adiposity among adults with normal body mass index and waist-to-height ratio. *iScience* 21: 612-23, 2019.
 17. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of gender differences in diabetes and obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043: 3-8, 2017.
 18. Liu J, Fox CS, Hickson DA, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5419-26, 2010.
 19. De Pergola G, Zupo R, Lampignano L, et al. Higher body mass index, uric acid levels, and lower cholesterol levels are associated with greater weight loss. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Apr 29.
 20. Frias JP, Macaraeg GB, Ofrecio J, et al. Decreased susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance in women. *Diabetes* 50: 1344-50, 2001.
 21. Nuutila P, Knuuti MJ, Maki M, et al. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography. *Diabetes* 44: 31-36, 1995.
 22. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction, *Diabetes* 55: 2001-14, 2006.
 23. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 23: 490-94, 2000.
 24. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study, *Diabetes Care* 25: 55-60, 2002.
 25. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 34: 828-37, 2011.
 26. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med* 11: 840-56, 2014.
 27. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24: 4448-56, 2006.
 28. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 102: 39-46, 2010.
 29. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 106: 581-88, 2006.
 30. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 28: 1636-42, 2005.
 31. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 5: 673-81, 2009.
 32. Navarro G, Allard C, Xu W, et al. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity* 23: 713-19, 2015.
 33. Inaba M, Otani Y, Nishimura K, et al. Marked hyperglycemia after androgen-deprivation therapy for prostate cancer and usefulness of pioglitazone for its treatment. *Metabolism* 54: 55-59, 2005.
 34. Navarro G, Xu W, Jacobson DA, et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stim-

- ulated insulin secretion in the male. *Cell Metab* 23(5): 837-51, 2016.
35. De Pergola G, Xu XF, Yang SM, et al. Up-regulation of androgen receptor binding in male rat fat pad adipose precursor cells exposed to testosterone: study in a whole cell assay system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 37: 553-58, 1990.
 36. Xu X, De Pergola G, Eriksson PS, et al. Postreceptor events involved in the up-regulation of beta-adrenergic receptor mediated lipolysis by testosterone in rat white adipocytes. *Endocrinology* 132: 1651-57, 1993.
 37. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(Suppl 2): S59-63, 2000.
 38. Lindstedt G, Lundberg PA, Lapidus L, et al. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes* 40: 123-28, 1991.
 39. Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: a prospective study. *Diabetologia* 50: 2076-84, 2007.
 40. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Association of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women: data from the InCHIANTI study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E353-8, 2007.
 41. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295: 1288-99, 2006.
 42. Page-Wilson G, Goulart AC, Rexrode KM. Interrelation between sex hormones and plasma sex hormone-binding globulin and hemoglobin A1c in healthy postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord* 7: 249-54, 2009.
 43. Tok EC, Ertunc D, Evruke C, et al. The androgenic profile of women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Reprod Med* 49: 746-52, 2004.
 44. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 942-947, 1996.
 45. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, et al. Beta-cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 310-315, 2005.
 46. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci* 131: 833-46, 2017.
 47. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29-34, 1974.
 48. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 241: 2035-38, 1979.
 49. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-22, 2010.
 50. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 538-46, 2018.
 51. Madsen TE, Khoury JC, Alwell KA, et al. Sex differences in cardiovascular risk profiles of ischemic stroke patients with diabetes in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *J Diabetes* 10: 496-501, 2018.
 52. Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S, et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: A review of sex-related differences in predisposition and prevention. *Mayo Clin Proc* 94: 287-308, 2019.
 53. Malmberg M, Schmiegelow MDS, Norgaard CH, et al. Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? *Eur Heart J*. 2019. Dec 20. pii: ehz913.
 54. Haas AV, Rosner BA, Kwong RY, et al. Sex differences in coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 68: 631-36, 2019.
 55. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018 Nov 7, 363: k4247.
 56. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 62: 1550-60, 2019.
 57. Dong X, Cai R, Sun J, et al. Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a meta-analysis, including 10 856 279 individuals and 106 703 acute coronary syndrome events. *Diabetes Metab Res Rev* 33(5), 2017.

58. Roche MM, Wang PP. Sex differences in all-cause and cardiovascular mortality, hospitalization for individuals with and without diabetes, and patients with diabetes diagnosed early and late. *Diabetes Care* 36: 2582-90, 2013.
59. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 105-13, 2015.
60. Alegre-Díaz J, Herrington W, Lopez-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 375: 1961-71, 2016.
61. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA* 317: 280-89, 2017.
62. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 138: 2774-86, 2018.
63. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes: a population based cohort study assessing sex disparities. *Circulation*, 139: 2742-49, 2019.
64. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 139: 2228-37, 2019.
65. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 139: 2742-53, 2019.
66. Oikonomou E, Tsigkou V, Lazaros G, et al. The interaction between gender and diabetes mellitus in the coronary heart disease risk. *Curr Pharm Des* 22: 3802-16, 2016.
67. Wang C, Zhang W, Wang Y, et al. Novel associations between sex hormones and diabetic vascular complications in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 97, 2019.
68. Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, et al. Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men. *Eur J Intern Med* 42: 67-73, 2017.
69. Xu G, You D, Wong L, et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 180: 243-55, 2019.
70. Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D, et al. Non-linear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414,587 participants in prospective studies. *Diabetologia* 60: 240-48, 2017.
71. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, et al. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes* 57: 3289-96, 2008.
72. Giorda C, Forlani G, Manti R, et al. AMD-Annals Study Group. Occurrence over time and regression of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 33(4), 2017.
73. Fan N, Zhang L, Xia Z, et al. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res* 3805372, 2016.
74. Guo M, Niu JY, Li SR, et al. Gender differences in the association between hyperuricemia and diabetic kidney disease in community elderly patients. *J Diabetes Complications* 29: 1042-49, 2015.
75. Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, et al. Risk of incident obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 42: 954-63, 2019.
76. Schrijnders D, Hendriks SH, Kleefstra N, et al. Sex differences in obesity related cancer incidence in relation to type 2 diabetes diagnosis (ZODIAC-49). *Plos One*. 2018 Jan 25 13(1): e0190870.
77. Deng Z, Gu Y, Hou X, et al. Association between uric acid, cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: Shanghai diabetes registry study. *Diabetes Metab Res Rev* 32: 325-32, 2016.
78. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden AAWA, et al. Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. *Int J Colorectal Dis* 34: 269-76, 2019.
79. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND et al. Body Mass Index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for U.S. Adults. *Cancer Res* 76: 6076-6083, 2016.
80. Espeland MA, Carmichael O, Yasar S, et al. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Research Group. Sex-related differences in the prevalence of cognitive impairment among overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Alzheimers Dement* 14: 1184-92, 2018.

81. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M. Type 2 Diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 39: 300-07, 2016.
82. Elling D, Surkan PJ, Enayati S, et al. Sex differences and risk factors for diabetes mellitus - an international study from 193 countries. *Globalization and Health*, 14: 118, 2018.
83. Mansori K, Shiravand N, Shadmani FK, et al. Association between depression with glycemic control and its complications in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 13: 1555-60, 2019.
84. Petroni ML, Barbanti FA, Bonadonna R, et al. Dysfunctional eating in type 2 diabetes mellitus: A multicenter Italian study of socio-demographic and clinical associations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29: 983-90, 2019.
85. Georges A, Galbiati L, Clair C. Smoking in men and women with type 2 diabetes: a qualitative gender-sensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes. *PLoS One* 14(8): e0221783, 2019.
86. Suresh N, Thankappan KR. Gender differences and barriers women face in relation to accessing type 2 diabetes care: A systematic review. *Indian J Public Health* 63: 65-72, 2019.
87. Christensen P, Meinert Larsen T, Westerterp-Plantenga M, et al. Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes (PREVIEW). *Diabetes Obes Metab* 20: 2840-51, 2018.
88. Lee KW, Lyu J, Park JK, et al. Dietary carbohydrate quality and quantity in relation to the incidence of type 2 diabetes: A prospective cohort study of middle-aged and older Korean adults. *Nutrition* 57: 245-51, 2019.
89. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 37: 278-316, 2016.
90. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, et al. Long-term effectiveness of liraglutide for weight management and glycemic control in type 2 diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 27; 17(1). pii: E207.
91. Onishi Y, Oura T, Matsui A, et al. Analysis of efficacy and safety of dulaglutide 0.75 mg stratified by sex in patients with type 2 diabetes in 2 randomized, controlled phase 3 studies in Japan. *Endocr J* 64: 553-60, 2017.
92. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 3(6): 1094-103, 2015.
93. Singh AK, Singh R. Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. *Diab & Metab Syndr: Clin Res & Rev*, 14: 181-87, 2020.

Durata ottimale della doppia antiagggregazione nel paziente diabetico affetto da coronaropatia

Monica Verdoia^{1,3}, Rocco Gioscia^{2,3}, Giuseppe De Luca^{2,3}

¹Cardiologia e Unità Coronarica, Ospedale degli Infermi, ASL Biella;

²Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara; ³Università del Piemonte Orientale, Novara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004b>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) rappresenta una patologia estremamente comune, interessando oltre 150 milioni di persone nel mondo (1), di cui la maggior parte risultano affetti da DM di tipo 2, la forma associata ad un più alto rischio cardiovascolare.

Infatti, nel DM2, oltre alle alterazioni del metabolismo glucidico, sono presenti iperinsulismo e insulino-resistenza, che rappresentano due fattori determinanti nella patogenesi dei processi infiammatori e trombotici e dell'aterosclerosi coronarica, che condizionano il peggior outcome a breve e a lungo termine dei pazienti diabetici sottoposti a stenting coronarico (2-5).

In Italia sono oltre 3 milioni 200 mila le persone che dichiarano di essere affette da diabete, il 5,31% dell'intera popolazione (16,5% fra le persone di 65 anni e oltre) secondo i dati ISTAT 2016, con una diffusione quasi raddoppiata in trent'anni a fronte di una significativa riduzione della mortalità del 20% in questi pazienti, grazie al miglioramento nelle strategie diagnostiche e terapeutiche (6).

La terapia antiaggregante rappresenta uno dei trattamenti farmacologici cardine nel paziente diabetico (7-8), sia in prevenzione primaria sia, soprattutto, dopo un evento cardiovascolare in presenza di malattia coronarica documentata (Coronary Artery Disease, CAD).

Tuttavia, la strategia antiaggregante convenzionalmente indicata secondo le Linee Guida dopo angioplastica coronarica o sindrome coronarica acuta, ovvero un periodo di doppia antiagggregazione (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) con aspirina e un inibitore del recettore P2Y₁₂, seguito da una monoterapia a lungo termine (9), ha dimostrato risultati subottimali nella popolazione diabetica. In questi pazienti è emerso un maggiore rischio di recidive ischemiche, sia nel breve termine, sia a distanza dopo un evento cardiovascolare, nonostante l'introduzione di nuovi e più potenti farmaci (10-11), suggerendo quindi la

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

necessità di trattamenti di combinazione più prolungati o di identificare nuove strategie di associazione.

Recenti studi hanno valutato nuove opzioni terapeutiche antiaggreganti nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, inclusi i diabetici, dimostrando i potenziali benefici di trattamenti antiplastrinici più aggressivi e prolungati nel contesto del DM (12-13), seppur al costo di un significativo aumento delle complicanze emorragiche.

Pertanto, pur in presenza di numerose controversie circa la durata ottimale della terapia antiplastrinica nel paziente diabetico con CAD, appare tuttavia fondamentale focalizzare l'attenzione su questa popolazione di pazienti ad elevatissimo rischio cardiovascolare, per identificare strategie condivise tali da consentire un adeguato bilanciamento tra il rischio trombotico ed emorragico, che saranno discusse nella presente rassegna.

PIASTRINE E DIABETE MELLITO: UNA RELAZIONE COMPLESSA

Il DM è associato ad un significativo incremento del rischio trombotico, determinato da molteplici fattori.

In primis, l'iperglicemia favorisce la produzione di radicali dell'ossigeno, inducendo uno stato pro-infiammatorio, che innesca a sua volta danno endoteliale, attivazione piastrinica, generando un processo automantenetesi (14). Inoltre, iperinsulinismo e insulino-resistenza contribuiscono alla disfunzione piastrinica nei pazienti diabetici, in quanto l'insulina esercita un effetto inibente sulla reattività piastrinica, la cui mancanza determina un aumento del calcio intracellulare, con conseguente degranulazione e attivazione delle piastrine (15).

Alterazioni del metabolismo lipidico, ipertensione e obesità, ma anche un'età avanzata, rappresentano fattori di rischio cardiovascolare comunemente associati al diabete, che favoriscono di per sé uno stato di infiammazione cronica in grado di mantenere un fenotipo costantemente "iperreattivo" nelle piastrine dei pazienti diabetici (16-17). Essi stessi inoltre si associano ad un aumento del danno vascolare ed endoteliale, responsabile di fenomeni trombotici locali e consumo periferico delle piastrine, con conseguente immissione in circolo di forme di piastrine immature, quali le piastrine reticolate caratterizzate da un maggiore volume piastrinico (18-20), che sono state precedentemente correlate con il rischio cardiovascolare.

Numerosi studi hanno infatti documentato una risposta subottimale alle terapie antiplastriniche nei pazienti diabetici, che presentano quindi più frequentemente una iperreattività piastrinica residua nonostante il trattamento farmacologico, con un conseguente incremento del rischio trombotico fino a 9 volte (21-22).

Nardin et al. hanno dimostrato una incidenza doppia di risposta antiplastrinica subottimale nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici con sindrome coronarica acuta trattati con ticagrelor (21). Analogamente, lo studio TROPICAL-ACS, che ha randomizzato oltre 2500 pazienti con SCA sottoposti a doppia antiaggregazione con ASA e prasugrel per 12 mesi dopo PCI con stent medicato o riduzione del trattamento antiplastrinico con clopidogrel, sulla base di test di funzionalità piastrinica, ha dimostrato come i pazienti diabetici presentassero una reattività piastrinica più elevata sia con clopidogrel sia con prasugrel, sebbene la presenza del diabete non interferisse sull'impatto prognostico del regime di doppia antiaggregazione scelto (23).

DOPIA ANTIAGGREGAZIONE E DIABETE NELLA MALATTIA CORONARICA STABILE

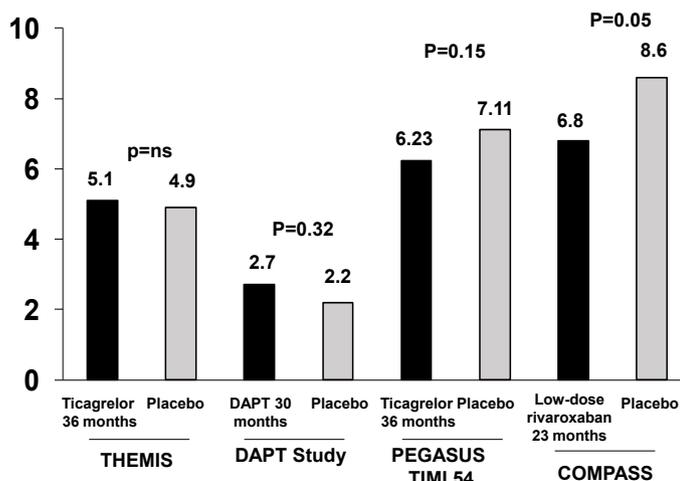
La durata ottimale della doppia antiaggregazione nel paziente sottoposto a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) per malattia coronarica stabile risulta ad oggi dettato dal tipo di stent, (metallico o medicato), o dalla concomitante necessità di altri farmaci antitrombotici, indicando un trattamento di 6 mesi di DAPT come la strategia di scelta nella maggior parte dei pazienti sottoposti a PCI con stent medicato, con la possibilità di un accorciamento o prolungamento della DAPT a seconda del rischio stimato per il singolo paziente (24-25). Al contrario, nessun ruolo decisionale chiaro è previsto per quelle numerose condizioni cliniche quali il diabete, in grado di aumentare il rischio di recidive ischemiche e progressione di CAD, le quali sono indicate come fattori da considerare nella stratificazione del rischio, seppur in assenza di ampi studi randomizzati specificamente disegnati e di consenso internazionale.

Ad oggi pochi studi hanno valutato i benefici dell'estensione della DAPT oltre 12 mesi nei pazienti coronaropatici (12, 26-27), portando alla definizione di scores di rischio (DAPT, PRECISE-DAPT) atti a valutare il rischio ischemico e trombotico individualizzato, che sono risultati tutti

Tabella 1 ♦ Caratteristiche degli studi randomizzati che hanno confrontato una strategia di doppia antiaggregazione (DAPT) prolungata vs una strategia standard di 12 mesi

Study	Antiplatelet Treatment		ACS patients (%)	DM (%)	Primary efficacy endpoint	Primary efficacy result	Primary safety endpoint	Primary safety result	Stenttype
	DAPT strategy	Duration							
DES LATE- DATE	ASA + clopidogrel	24 vs 12 months	60.7%	≈30%	Composite of death resulting from cardiac causes, myocardial infarction, or stroke	-	TIMI	-	Sirolimus o paclitaxel (65%), zotarolimus o everolimus (30%)
DAPT study	ASA+ clopidogrel/ prasugrel	30 vs 12 months	35.9%	≈30%	Stentthrombosis	↓	GUSTO	↑	Sirolimus o paclitaxel (40%), zotarolimus o everolimus 60%)
PEGASUS TIMI 54	ASA + ticagrelor	33 vs 12 months	100%	≈32%	Composite of cardiovascular death, MI, and stroke	↓	TIMI	↑	No stenting in 20%, BMS in 41%, DES in 39%
OPTIDUAL	ASA + clopidogrel	33 vs 12 months	≈35%	≈30%	Composite of death, MI, stroke, and major bleeding	-	International Society on Thrombosis and Hemostasis	-	Sirolimus o paclitaxel (35%), zotarolimus o everolimus (60%)
THEMIS	ASA+ticagrelor	36 vs 12 months	-	100%	Composite of cardiovascular death, MI, and stroke	↓	TIMI	↑	58% dei pazienti
COMPASS	ASA + rivaroxaban	23 vs 12 months	≈60% prior MI	≈37%	Composite of cardiovascular death, MI, and stroke	↓	International Society on Thrombosis and Hemostasis	↑	-

Figura 1 ♦ Incidenza di mortalità globale con una doppia antiaggregazione prolungata vs convenzionale nei pazienti con diabete nei principali trials clinici



concordi nell'individuare il diabete come un punto a favore di una estensione della terapia antiplastrinica, se tollerata. In particolare, secondo il DAPT score, la prosecuzione dell'inibitore P2y12 in associazione ad aspirina è in grado di ridurre gli eventi ischemici o aumentare quelli emorragici in pazienti con valori ≥ 2 o < 2 rispettivamente (28).

Tuttavia, come evidenziato nella tabella 1, i pazienti diabetici sono risultati solo una minima quota della popolazione inclusa in questi trials, limitando il potere statistico dei risultati e rendendo conto pertanto, insieme all'incremento dei sanguinamenti dell'effetto sostanzialmente nullo sulla mortalità, mostrato in figura 1. In aggiunta, l'uso di stent di vecchia generazione e del clopidogrel, farmaco associato ad un tasso di "resistenti" fino al 30%, potrebbe aver certamente aumentato maggiormente le complicanze ischemiche nei diabetici rispetto ai non diabetici. Infatti, i maggiori benefici anti-ischemici sono stati osservati nel DAPT Study, ove si è osservata una percentuale di trombosi di stent nel gruppo controllo intorno a 1% (Fig. 2), significativamente superiore a quanto attualmente riportato con i DES più moderni (29).

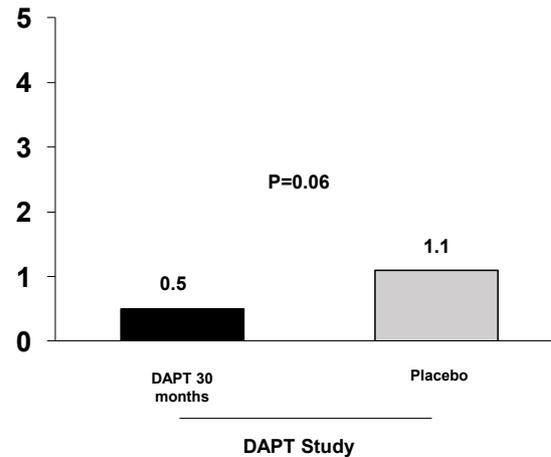
Nei pazienti diabetici arruolati nel registro ISAR 2000, trattati con polymer-free sirolimus-elutingstent (SES) nel contesto di una malattia coronarica stabile, una estensione della DAPT oltre 6 mesi non è risultata in grado di ridurre ulteriormente il rischio di MACE o rivascolarizzazione del vaso target, ad un follow-up di 9 mesi (30).

Analogamente, Gargiulo et al. hanno dimostrato, in una meta-analisi di 6 studi, che ha incluso oltre 3600 pazienti diabetici sottoposti a PCI con DES, come dal confronto diretto tra una strategia di 3-6 mesi o > 12 mesi di DAPT, non emergessero differenze significative in termini di protezione dagli eventi ischemici, a fronte di un aumento dei sanguinamenti con la terapia più prolungata (31).

Al contrario, una meta-analisi più comprensiva (32), che ha incluso anche gli studi che confrontavano la strategia tradizionale di 12 mesi di DAPT, per un totale di oltre 6000 pazienti diabetici, ha mostrato un aumento della trombosi di stent con i regimi antiaggreganti più brevi e un potenziale vantaggio dall'estensione oltre i 12 mesi di trattamento, sebbene principalmente guidato dai risultati dello studio DAPT.

Recentemente tuttavia gli studi THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) e una sua analisi pre-specificata (THEMIS-PCI) (13, 33), hanno confrontato in 19.220 pazienti con diabete e coronaropatia stabile (intesa come storia di PCI o di by-pass o portatori di stenosi angiografica uguale o superiore al 50% in almeno una coronaria, il 58% sottoposto a PCI) una DAPT prolungata con aspirina e ticagrelor (60-90 mgx2) vs la sola aspirina per un follow-up di 40 mesi. L'endpoint primario di efficacia era un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto o ictus. Il principale endpoint di safety era il sanguinamento maggiore TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). I risultati hanno dimostrato una riduzione

Figura 2 ♦ Incidenza di trombosi di stent con una doppia antiaggregazione prolungata vs convenzionale nei pazienti con diabete nel DAPT Study



della mortalità cardiovascolare, il rischio di infarto e di ictus del 10% nel THEMIS e del 15% nei pazienti sottoposti in precedenza a PCI, ovvero nel THEMIS-PCI, ma con un raddoppio del rischio di sanguinamento maggiore (2.2% contro l'1% del gruppo di controllo), mantenendo il beneficio clinico netto in favore del ticagrelor solo nei pazienti in precedenza sottoposti a PCI. Pertanto, una estensione della DAPT nel paziente con CAD stabile, seppur ad oggi non indicata e non applicabile su larga scala, a fronte di contenuti benefici e aumento di costi e complicanze, apre comunque la strada ad una potenziale strategia terapeutica addizionale dei singoli pazienti ad elevato rischio di eventi trombotici e a ridotto profilo di sanguinamento. A nostro avviso lo stenting multivasale, stenting del tronco comune o di unica coronaria pervia, biforcazioni trattate con due stent, impianto di più di 3 stent o più di 60 mm consecutivi di stent potrebbero essere indicatori procedurali di elevato rischio trombotico al follow-up, per cui indicare una doppia antiaggregazione prolungata nel paziente diabetico sottoposto a stenting coronarico nel contesto di CAD cronica, in presenza di un basso rischio di sanguinamento (Tab. 2).

DAPT E DIABETE NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA (SCA)

Le linee guida internazionali (34-35) raccomandano l'utilizzo della doppia antiaggregazione piastrinica nei pazienti con SCA per un periodo ottimale di 12 mesi, senza

distinzione tra diabetici e non diabetici. Tuttavia, sia il diabete sia la sindrome coronarica acuta, alla presentazione sono altresì indicati come fattori predisponenti ad un maggiore beneficio dalla estensione della DAPT oltre 12 mesi sulla base dei dati derivati dai precedenti studi.

In particolare, le più recenti Linee Guida indicano in classe IIa il prolungamento della DAPT nei pazienti con malattia coronarica complessa e almeno un fattore "enhancer" del rischio trombotico, quale appunto il diabete, mentre in classe IIb nei pazienti senza malattia coronarica complessa.

Tutti i farmaci inibitori P2Y12 vengono potenzialmente indicati per una DAPT prolungata: infatti, i risultati del DAPT study (28), che ha arruolato pazienti post-infarto che avevano tollerato la DAPT per 12 mesi dopo una rivascolarizzazione coronarica, hanno consentito la validazione dell'uso di clopidogrel e prasugrel, con un beneficio netto a favore della riduzione di eventi ischemici rispetto al rischio di sanguinamenti (Number Needed to Treat, NNT= 63 vs Number Needed to Harm, NNH= 105).

Tuttavia, una meta-analisi di Udell et al. (36) che ha incluso pazienti post-infarto ad elevato rischio cardiovascolare, ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi ischemici, a prezzo, però, di un aumento degli eventi emorragici. Risultati simili sono stati evidenziati in un'altra recente meta-analisi dedicata a pazienti con SCA sottoposti ad angioplastica con stent medicati (37).

Al contrario, una successiva meta-analisi di Sharma et al. (38), dedicata al sottogruppo dei pazienti diabetici

Tabella 2 ◆ **Markers di alto rischio trombotico e di sanguinamento**

MARKERS DI ALTO RISCHIO TROMBOTICO		MARKERS DI ALTO RISCHIO EMORRAGICO	
Clinici	Insufficienza renale Precedente episodio di trombosi intrastent Precedente infarto miocardico Insorgenza precoce (< 50 anni) di malattia coronarica	Clinici	Precedente episodio spontaneo di sanguinamento maggiore Emoglobina < 11 mg/dl Assunzione di Anticoagulanti orali Cirrosi epatica Trombocitopenia (< 100.000/mm ³) Tumore maligno Necessità di chirurgia maggiore Malformazione vascolare cerebrale Recente (<6 mesi) stroke
Procedurali	Stenting multivasale Stent del tronco comune Biforcazioni trattate con due stent Impianto di più di 3 stent >60 mm di stent (in overlapping) Stenting di unico vaso coronarico pervio		

tici, non ha identificato alcuna differenza in termini di mortalità o rischio ischemico in funzione della durata della DAPT.

Ad oggi, il PEGASUS-TIMI 54 (12) rappresenta l'unico studio sul prolungamento della DAPT dedicato ai pazienti con SCA, e condotto con ticagrelor, che rappresenta in associazione a prasugrel la terapia preferenziale in questi pazienti rispetto a clopidogrel. Questo studio ha incluso pazienti con una precedente SCA tra 1 e 3 anni in precedenza ed almeno uno dei fattori di rischio (età >65 anni, diabete, insufficienza renale, malattia multivasale, infarto recidivante), randomizzati a DAPT con ticagrelor 60 mgx2 o 90 mgx2 vs aspirina monoterapia. Lo studio ha documentato una riduzione degli eventi ischemici ed un trend di beneficio per la mortalità cardiovascolare, a fronte di un aumento dei sanguinamenti significativo con entrambi i dosaggi di ticagrelor.

La sottoanalisi dello studio dedicata ai pazienti con diabete (n=6806) ha dimostrato risultati analoghi; tuttavia, a fronte di un maggior numero di eventi in questa popolazione, la riduzione del rischio assoluto è risultata maggiore nei pazienti diabetici (1,5% vs 1,1% nei non diabetici), con un inferiore NNT (67 vs 91) (39).

La recente pubblicazione dei dati dedicati ai pazienti diabetici nel registro OPT-CAD (40), inoltre, ha validato in un contesto *real-life* il ruolo del diabete nell'incrementare

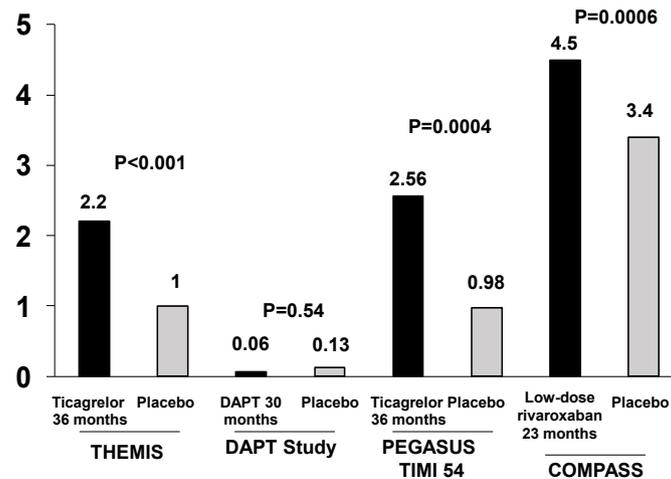
il rischio di eventi cardiovascolari prematuri in caso di sospensione della DAPT prima dei 12 mesi, ma solo nei casi in cui il diabete si associava ad altre caratteristiche cliniche di rischio elevato (età >65 anni, pregresso infarto o stroke o malattia vascolare periferica).

Pertanto, in attesa di ulteriori studi clinici focalizzati al contesto dei pazienti diabetici con pregressa sindrome coronarica acuta, una strategia individualizzata basata sul giudizio clinico, che consideri tutti i fattori in grado di pesare sull'equilibrio ischemia-sanguinamento, deve comunque essere perseguita. A nostro avviso, ed in accordo con quanto indicato dalla recenti linee guida ESC, lo stenting multivasale, stenting del tronco comune o di unica coronaria pervia, biforcazioni trattate con due stent, impianto di più di 3 stent o più di 60 mm consecutivi di stent potrebbero essere indicatori procedurali di elevato rischio trombotico al follow-up, per cui indicare una doppia antiaggregazione prolungata nel paziente diabetico con SCA, in presenza di basso rischio di sanguinamento (Tab. 2).

STRATEGIE ANTITROMBOTICHE ALTERNATIVE NELLA TERAPIA PROLUNGATA

Recentemente, una nuova strategia antitrombotica composta da aspirina e rivaroxaban (2,5 mg die) è stata intro-

Figura 3 ◆ Incidenza di sanguinamenti maggiori con una doppia antiaggregazione prolungata vs convenzionale nei pazienti con diabete nei principali trials clinici



dotta come terapia di mantenimento a lungo termine nel paziente con sindrome coronarica acuta sottoposto a PCI nel Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial (41). Questa strategia si è rivelata in grado di ridurre l'endpoint ischemico combinato, la mortalità globale e cardiovascolare aumentando tuttavia i sanguinamenti non fatali. In questo studio i maggiori benefici sono stati osservati nei pazienti diabetici o con malattia vascolare periferica, portando alla introduzione della combinazione di ASA con bassa dose di rivaroxaban nelle più recenti linee guida (classe IIa), non solo nei pazienti post-infarto, ma in tutti i pazienti con malattia coronarica o vascolare periferica sintomatica ed un elevato profilo di rischio (41).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sebbene l'incremento del rischio trombotico nei pazienti diabetici sia ormai acclarato, nessuno studio ha valutato, ad oggi, il rischio emorragico in maniera specifica nella popolazione diabetica.

È tuttavia necessario considerare come i pazienti diabetici siano in genere più anziani, di sesso femminile e presentino un maggior numero di comorbidità, quali l'insufficienza renale, ed abbiano dimostrato essere predisposti a complicanze emorragiche ed alla necessità di una prematura sospensione della terapia antiaggregante (42-44). Infatti, un prolungamento della DAPT ha determinato, nella maggior parte degli studi, un significativo aumento dei sanguinamenti, come mostrato in figura 3.

Pertanto, in pazienti a minore profilo di rischio, quali i pazienti con malattia stabile e anatomia coronarica più favorevole, una riduzione della durata della doppia antiaggregazione al di sotto dei 12 mesi deve essere considerata anche nei pazienti diabetici, come nei non diabetici, in assenza di un chiaro beneficio documentato da strategie più prolungate (31). Al contrario, nei pazienti ad alto rischio trombotico la doppia antiaggregazione prolungata sarebbe indicata in presenza di caratteristiche angiografiche avverse e in assenza di un aumentato rischio emorragico.

Inoltre, molteplici altri fattori inclusa la severità del diabete, la durata di malattia e la strategia utilizzata per il controllo metabolico, entrano certamente in gioco nella modulazione del rischio cardiovascolare, sebbene risulti impossibile stimare il loro peso in assenza di dati specifici in letteratura.

Infine, è necessario sottolineare come le evidenze circa i benefici della DAPT prolungata oltre i 5 anni di trattamento siano estremamente modesti, lasciando quindi aperto l'interrogativo circa la fattibilità della DAPT a vita.

Futuri studi sono quindi necessari per consentire una sempre maggiore sofisticazione dei criteri di individuazione della terapia antiaggregante in funzione della corretta definizione del rischio trombotico ed emorragico.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-7, 2001.
2. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schalijs M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Suryapranata H, Stone GW. DESERT cooperation Impact of diabetes on long-term outcome after primary angioplasty: insights from the DESERT cooperation. *Diabetes Care* 36(4): 1020-5, 2013.
3. De Luca G, Suryapranata H, Timmer J, Ottervanger JP, van't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, de Boer MJ. Impact of routine stenting on clinical outcome in diabetic patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabetes Care* 29(4): 920-3, 2006.
4. De Luca G, Małek LA, Maciejewski P, Wasek W, Niewada M, Kamiński B, Drze wiecki J, Kośmider M, Kubica J, Ruzylło W, Peruga JZ, Dudek D, Opolski G, Dobrzycki S, Gil RJ, Witkowski A; STEMI 2003 Registry Collaborators. Impact of diabetes on survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: insights from the POLISH STEMI registry. *Atherosclerosis* 210(2): 516-20, 2010.
5. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schalijs M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Suryapranata H, Stone GW; DESERT cooperation. Time course, predictors and clinical implications of stent thrombosis following primary angioplasty. Insights from the DESERT cooperation. *Thromb Haemost* 110(4): 826-33, 2013.
6. Report Statistiche Istat Anni 2000-2016 Il Diabete in Italia, <http://siqual.istat.it/SIQual/dationline.do?id=5000131>.
7. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation* 134: 1579-94, 2016.
8. Park Y, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circ J* 80(4): 791-801, 2016.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41(3): 407-477, 2020.
10. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90: 625-628, 2002.
11. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: A substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 31: 3006-3016, 2010.
12. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 372: 1791-1800, 2015.
13. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 381(14): 1309-1320, 2019.
14. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 32: 525-7, 2009.
15. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 32: 528-30, 2009.
16. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets* 18: 128-34, 2007.
17. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 31(4): 402-410, 2015.
18. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelets therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 52: 743-49, 2008.
19. Verdoia M, Nardin M, Rolla R, Pergolini P, Suryapranata H, Kedhi E, Carriero A, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS) Impact of diabetes mellitus on immature platelet fraction and its association with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 36(4): e3290, 2020.
20. Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, et al. Impact of diabetes on immature platelets fraction and its relationship with

- platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 42(2): 245-253, 2016.
21. Nardin M, Verdoia M, Sartori C, et al. Diabetes mellitus, glucose control parameters and platelet reactivity in ticagrelor treated patients. *Thromb Res* 143: 45-49, 2016.
 22. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 56: 919-933, 2010.
 23. Hein R, Gross L, Aradi D, et al. Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 15(6): e513-e521, 2019.
 24. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 39(3): 213-260, 2018.
 25. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 39(3): 213-260, 2018.
 26. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, Furber A, Leclercq F, Eltchaninoff H, Falquier JF, Henry P. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 37: 365-374, 2016.
 27. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 129: 304-312, 2014.
 28. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 371: 2155-2166, 2014.
 29. Varenhorst C, Lindholm M, Sarno G, et al. Stent thrombosis rates the first year and beyond with new- and old-generation drug-eluting stents compared to bare metal stents. *Clin Res Cardiol* 107(9): 816-823, 2018. doi:10.1007/s00392-018-1252-60.
 30. Krackhardt F, Waliszewski M, Rischner J, et al. Nine-month clinical outcomes in patients with diabetes treated with polymer-free sirolimus-eluting stents and 6-month vs. 12-month dual-antiplatelet therapy (DAPT). *Herz* 44(5): 433-439, 2019. doi:10.1007/s00059-017-4675-x.
 31. Gargiulo G, Windecker S, da Costa BR, et al. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 355: i5483, 2016. Published 2016 Nov 3. doi: 10.1136/bmj.i5483.
 32. Huang H, Li Y, Chen Y, Fu GS. Shorter- versus Longer-duration Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Drug-eluting Stents Implantation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 129(23): 2861-2867, 2016.
 33. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 394(10204): 1169-1180, 2019.
 34. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Eur Heart J* ehaa575, 2020.
 35. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/ AHA/ACP/ AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management

- of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 134: e123-e155, 2016.
36. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 37: 390-399, 2015.
 37. Verdoia M, Kedhi E, Suryapranata H, Frati G, Biondi-Zoccai G, De Luca G. Benefits of short-term or prolonged as compared to standard 1 year DAPT in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stents: a meta-analysis of 9 randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 50(2): 337-354, 2020.
 38. Sharma A, Garg A, Elmariah S, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic and Non-Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Prog Cardiovasc Dis* 60(4-5): 500-507, 2018.
 39. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 67(23): 2732-2740, 2016.
 40. Li J, Li Y, Qiu M, et al. Impact of dual antiplatelet therapy duration on 1-year clinical outcomes in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Insights from the real-world OPT-CAD study. *Catheter Cardiovasc Interv* 95(Suppl 1): 579-586, 2020. doi:10.1002/ccd.28653.
 41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377: 1319-1330, 2017.
 42. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, et al. Identification and prevalence of frailty in diabetes mellitus and association with clinical outcomes: a systematic review protocol. *BMJ Open* 10(9): e037476, 2020.
 43. DeLuca G, Verdoia M, Savonitto S, et al. Impact of diabetes on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: insights from the ELDERLY ACS 2 trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 21(6): 453-459, 2020.
 44. Barbieri L, Pergolini P, Verdoia M, et al. Platelet reactivity in patients with impaired renal function receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Vascul Pharmacol* 79: 11-15, 2016.

Assistenza integrata alla persona con diabete di tipo 2: pro e contro nell'analisi dell'esperienza piemontese

Andrea Pizzini¹, Luigi Gentile² e Carlo Bruno Giorda³

¹Medico di Medicina Generale ASL Città di Torino; Responsabile della Gestione Integrata del Diabete Mellito della Regione Piemonte;

²Direttore SC Diabetologia ASL AT, Asti; Coordinatore della Rete Endocrino-Diabetologica del Piemonte Orientale;

³Coordinatore della Rete Endocrino-Diabetologica della Regione Piemonte; Direttore S.C. Diabetologia ASL Torino 5

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004c>

IL PUNTO DI VISTA DELL'ENDOCRINOLOGO-DIABETOLOGO

Il contesto di riferimento e normativo nazionale

La prevalenza delle patologie croniche si è significativamente incrementata negli ultimi decenni, ponendo sfide importanti ad un Sistema Sanitario Nazionale istituito per risolvere soprattutto le patologie acute.

Nello specifico del diabete, i Piani Nazionali Diabete e Cronicità chiamano in causa, in un'ottica di gestione integrata (GI) la stretta collaborazione tra Medico di Medicina Generale (MMG) e TEAM Specialistico Diabetologico, a seguito del dibattito sviluppatosi negli ultimi anni su quali potessero essere le migliori azioni per contrastare l'impatto della crescente incidenza di malattia diabetica e delle sue complicanze, come è documentato dall'orientamento dei progetti e dai Piani Sanitari Nazionali degli ultimi anni (Piano Sanitario Nazionale 2003-2005, Piano Nazionale della Prevenzione attiva 2004-2006, Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica 2013 (1-2)). Con i suoi contenuti strategici il Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica viene considerato anche il benchmark del Piano della cronicità che, recepito con l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, è stato siglato in data 15 settembre 2016.

Il contesto di riferimento e normativo regionale piemontese

Una visione corretta della gestione del paziente diabetico prevede la presenza tanto del MMG quanto del TEAM Specialistico Endocrino-Diabetologico che devono lavorare fianco a fianco per l'iniziale inquadramento dei pazienti, per definire il piano di cura individualizzato e programmare il loro monitoraggio, a seconda della complessità dei vari casi. Al fine di garantire efficacia, sicurezza, appropriatezza, accessibilità, sostenibilità gestionale ed economica del sistema, è indispensabile adottare modelli

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

gestionali ed organizzativi adeguati come descritto dalla letteratura internazionale con il nome di “care management programs”, “disease management” e “chronic care model”. Le esperienze disponibili in letteratura hanno ampiamente dimostrato che il modello di GI rappresenta lo strumento efficace ed efficiente per gestire la patologia diabetica e, più in generale, tutte le patologie croniche. Per GI si intende un programma di assistenza che prevede la partecipazione congiunta dello specialista e del MMG nei confronti dei pazienti con diabete di tipo 2, in cui lo scambio di informazioni avviene da entrambe le parti e con una attiva partecipazione dei pazienti.

In tale prospettiva da oltre 10 anni nella Regione Piemonte sono state adottate ed implementate linee di sviluppo che hanno previsto una forte integrazione tra territorio ed ospedale, tra specialistica e medicina generale, una migliore organizzazione dei servizi, una maggiore responsabilizzazione di tutti gli interlocutori compresa la persona con diabete.

Il percorso culturale, organizzativo ed istituzionale che ha positivamente caratterizzato l'esperienza piemontese, è stata scandita da importanti “passaggi” normativi regionali, di cui sono a seguire riportati solo quelli di maggiore rilievo nella declinazione operativa della GI:

- *L'articolazione del PDTA Diabete* è stata individuata dalla D.G.R. n. 61-13646 del 22.3.2010, che ha completato il quadro d'indirizzo regionale sull'assistenza territoriale per la prevenzione, diagnosi e cura del diabete già delineato, per il tipo 2, con la D.G.R. n. 40-9920 del 27.10.2008, relativa al modello sulla GI fra MMG e Servizi specialistici di diabetologia.
- *Il Modello di Rete Regionale* per la gestione, in forma integrata con le cure primarie, di tutte le attività specialistiche per la prevenzione, la diagnosi e la cura del diabete è stata formalizzata con *atto deliberativo n. 25-6992 del 30.12.2013* nell'ambito del Programma 13 “Reti assistenziali per intensità di cura” (Azione 13.2.3 “PDTA-Ambulatoriale Diabete Mellito”).
- Con la D.D. n. 733 del 29.8.2014 sono stati approvati i progetti interaziendali per la *sperimentazione di modelli di rete integrata territorio/ospedale*.
- Con la D.D. n. 129 del 10.3.2015 è stato definito il percorso operativo per l'avvio dei progetti sperimentali e *sono stati individuati il ruolo, le funzioni e le competenze del Centro di Accoglienza, d'indirizzo e supporto (C.A.I.S.) al PDTA-Diabete*.

In questa chiave di lettura il percorso di GI negli oltre 10 anni, riassuntivamente descritti, ha rappresentato per la Rete territoriale Endocrino-Diabetologica del Piemonte (rete ED), secondo gli indirizzi nazionali e regionali ed in costante sinergia di intenti e di azione con i Colleghi MMG e con tutti gli attori del processo assistenziale, l'opportunità per rendere più omogeneo possibile il processo assistenziale regionale, promuovere la qualificazione delle strutture di rete ED, migliorandone la qualità e l'accessibilità, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza (clinica, organizzativa ed amministrativa) e sostenibilità, valorizzando l'utilizzo di linee guida nazionali ed internazionali e di protocolli condivisi, cosa che ha portato, con la D.D.709 del 13.11.17, alla formalizzazione operativa nella Regione Piemonte del PDTA DM.

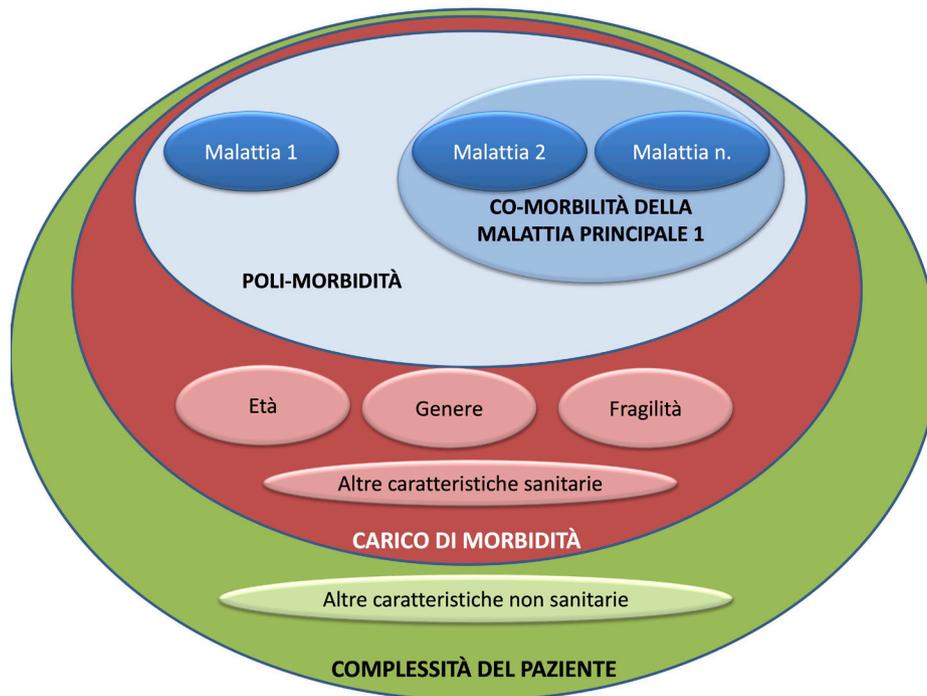
Coerentemente a quanto definito dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Centro per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali con il progetto IGEA (3) la GI ha rappresentato una strategia d'intervento che ha consentito di migliorare la qualità delle cure per le persone con diabete, attraverso l'attivazione di percorsi volti a:

1. Condividere ed applicare percorsi diagnostici omogenei con TEAM di Rete ED, MMG e tutti i soggetti coinvolti nel processo di cura.
2. Valorizzare il coinvolgimento attivo della persona con diabete nel percorso di cura attraverso la programmazione di attività educativo-formative dirette ai pazienti, sotto forma di iniziative periodiche di educazione.
3. Adottare un sistema informativo ed indicatori comuni.
4. Porre in atto la periodica revisione dell'appropriatezza clinica, organizzativa ed amministrativa dell'assistenza erogata.
5. Analizzare e formulare ipotesi di soluzione collegiale dei problemi.
6. Garantire la formazione del TEAM di Rete.

I punti testé citati rappresentano contemporaneamente i “pro” ed i “contro” del percorso GI ad oggi condotto, consapevoli delle molte cose realizzate, ma altrettanto di quanto lavoro debba essere ancora condotto, per dare piena ed omogenea attuazione a quanto descritto.

In spirito proattivo, anziché “contro”, preferiamo considerare “opportunità” di miglioramento.

Figura 1



IL PUNTO DI VISTA DEL MEDICO DI FAMIGLIA

Il medico di famiglia e le patologie croniche

Come indicato dal Progetto Chrodis Plus (Implementing Good Practices for Chronic Diseases) (4) promosso dall'Unione Europea, il problema per la moderna Primary Care è la gestione delle patologie croniche. Infatti, il medico di famiglia (MMG) ha un ruolo rilevante nella gestione di tutte quelle condizioni patologiche che colpiscono un elevato numero di persone, non guariscono e debbono essere seguite e monitorate per tutto l'arco della vita del paziente; inoltre si tratta di condizioni morbose che necessitano di momenti di prevenzione, diagnosi precoce e personalizzazione dell'approccio diagnostico-terapeutico.

Inoltre, oramai sempre più frequentemente, il paziente è affetto da più patologie croniche contemporaneamente: infatti possiamo stimare che oggi le persone con più di 65 anni per i 2/3 hanno più di 2 patologie croniche e per 1/4 hanno 4 o più patologie croniche; vi è inoltre un progressivo incremento del numero di patologie croniche contemporaneamente presenti con l'aumentare dell'età (5). Questa condizione viene oggi definita multimorbilità: questo estende il concetto di multi-patologie a più fattori. Il Nice nel 2016 ha definito la multimorbilità come la presenza

di due o più condizioni cliniche di lunga durata come ad esempio: patologie fisiche e psichiche (es. diabete, schizofrenia), condizioni coesistenti (es. difficoltà di apprendimento), condizioni o sintomi complessi (es. fragilità, dolore cronico), alterazioni della sfera sensoriale (es. perdita della vista o dell'udito), abuso di alcool o droghe.

Se la multimorbilità è oggi molto frequentemente riscontrabile nella popolazione specialmente anziana, un altro aspetto importante che il MMG deve tenere sempre ben presente nel gestire un paziente affetto da una o più patologie croniche, è l'aspetto psicologico del paziente unito alle sue caratteristiche sociali. Infatti, è sempre necessario un approccio olistico (tipico della medicina di famiglia) che possa al contempo tenere presente l'aspetto bio-psico-sociale di ogni paziente (Fig. 1), ovvero sia tutti gli aspetti che costituiscono sia le caratteristiche sanitarie, sia le non sanitarie: questo quadro definisce la reale complessità del paziente (6) ed è solo il MMG che riesce a coniugare correttamente questo approccio, grazie alla posizione ed al ruolo che gli viene assegnato all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (7-8).

Un altro problema che si trova ad affrontare il MMG è quello della polifarmacoterapia, che è la diretta conseguenza della multimorbilità. Se si sommano meramente le indicazioni terapeutiche che derivano dalle più moder-

ne linee guida che regolano il corretto approccio alle singole patologie che il paziente presenta, nel paziente polipatologico il risultato non è quello desiderato: infatti non è raro che questo porti ad avere terapie complesse, con più di 10 farmaci contemporaneamente e quindi interazioni tra i farmaci e tra farmaco e patologia da risolvere.

Numerosi articoli (5, 9) hanno evidenziato diversi problemi legati alle linee guida, ma quello che ad oggi rimane irrisolto è la loro trasferibilità clinica; infatti, l'utilità delle linee guida dipende in ultimo dalla capacità del medico di interpretarle con la flessibilità richiesta dalle variabilità presenti nel singolo paziente (multimorbilità - politerapia - preferenze) (10): si potrebbe provocatoriamente sostenere che il medico in questi casi deve conoscere così bene le linee guida da poterle eventualmente non applicare.

Se le linee guida sono state create per implementare il miglioramento del trattamento dei malati affetti da una patologia cronica, esse non trovano utilità nel dirimere la scelta del miglior trattamento per le ormai sempre più numerose persone con più di una patologia cronica, semplicemente perché non sono create a tale scopo. Questo riflette il fatto che le evidenze cliniche non possono più essere automaticamente traslate nella pratica quotidiana, dove la multimorbilità è la condizione più comune (11).

Il medico di famiglia e la gestione condivisa del paziente con diabete

Il MMG per poter gestire correttamente il paziente complesso deve avere degli strumenti clinico-organizzativi che gli consentano di rapportarsi correttamente ed efficacemente con il paziente e con gli specialisti di riferimento.

Per poter affrontare le patologie croniche è infatti ormai chiaro che gli strumenti clinico-organizzativi che la convenzione stabilisce per il lavoro del MMG non sono più sufficienti. Infatti questi gli consentono di gestire le patologie acute per le quali è necessario un atteggiamento di medicina "on demand" (che aspetta la richiesta di intervento del paziente che presenta un sintomo), medicina del Singolo (che valuta di volta in volta il paziente che si presenta alla sua attenzione), medicina di Attesa (il MMG ha un atteggiamento di vigile attesa per una pronta risposta in caso di richiesta da parte del paziente che presenta un sintomo e che richiede il suo intervento). A tutto ciò è necessario affiancare idonei strumenti clinico-organizza-

tivi che gli consentano al contempo di porre rimedio alla crescente ed ormai indifferibile richiesta di gestione delle patologie croniche per le quali è necessario un atteggiamento speculare a quello visto in precedenza di medicina attiva (in cui è il medico che si deve preoccupare di porsi in un atteggiamento proattivo nei confronti della patologia cronica in oggetto), medicina di popolazione (che valuta anche complessivamente tutta la sua popolazione di pazienti affetti dalla patologia cronica in oggetto per garantire a tutta la sua popolazione adeguati livelli di assistenza), medicina di iniziativa (il MMG deve avere lui l'iniziativa di programmare per ogni paziente il miglior percorso di cura con una presa in carico globale delle esigenze sanitarie complessive del paziente, costruendo così per ognuno il suo piano di cura personalizzato). Le patologie croniche sono caratterizzate dalla necessità di gestire momenti di prevenzione, personalizzazione della cura e allocazione delle risorse tali da poter garantire la gestione di tutti i pazienti affetti da tale condizione patologica.

In tutto questo la condivisione delle decisioni con il paziente in primis e con lo specialista di riferimento diventa essenziale.

La gestione integrata delle persone con diabete è ormai da molti anni il modello ritenuto più idoneo ed efficace; infatti, partendo dal lavoro di Ed Wagner sul Chornic Care Model, e poi dal Progetto IGEA (3) dell'Istituto Superiore di Sanità, si sono identificati gli strumenti, i compiti e gli obiettivi da raggiungere.

Una corretta ed efficace gestione integrata del diabete mellito ha ormai anche in Italia dimostrato efficacia nel ridurre la mortalità e la morbilità dei pazienti (12) oltre che ridurre e meglio gestire le risorse del SSN.

In realtà come il Piemonte dove ormai da molti anni è attivo un efficace sistema di gestione integrata delle persone con diabete e dove al MMG è stato dato un giusto ed appropriato riconoscimento (13-15) tramite uno specifico Accordo Integrativo Regionale (D.G.R. n. 40-9920 del 27.10.2008 è stato approvato l' "Accordo regionale della medicina generale sulla gestione integrata dal diabete", siglato il 21.7.2008 fra la Regione e le OO.SS. maggiormente rappresentative a livello regionale dei MMG, poi consolidato con D.G.R. 3 ottobre 2011, n. 18-2663) che consente al MMG di organizzarsi adeguatamente (personale di segreteria, personale infermieristico, adeguata strumentazione informatica, ambulatori dedicati alle persone con diabete,



momenti di confronto con la propria équipe territoriale di MMG, ecc.) i risultati sono eclatanti.

Per il MMG i vantaggi sono quindi numerosi, a partire dal potersi organizzare in modo proattivo nei confronti di una delle patologie che, oltre ad essere abitualmente considerata il “modello” di patologia cronica, è alla base della moderna epidemia che sta investendo tutti i SSN nel mondo: la cronicità.

Inoltre, in questo modo, il MMG ha la possibilità di riacquisire un ruolo primario nella gestione dei suoi pazienti con diabete, avendo contemporaneamente un valido e tempestivo supporto specialistico quando questo è necessario, oltre alla certezza di adottare le più moderne procedure diagnostico-terapeutiche per i la sua popolazione di assistiti. L’AIR per la medicina generale del Piemonte infatti si basa su 5 principi fondamentali:

1. La medicina di iniziativa
2. Il pay for performance
3. L’accountability
4. Il raggiungimento della qualità delle cure attraverso l’Audit
5. L’integrazione con il secondo livello mediante un PDTA condiviso

Ciò fa sì che questo modello possa e debba essere mutuato per tutte le altre patologie croniche.

Per contro possiamo considerare la necessità che viene chiesta al MMG di cambiare il suo modo di lavorare per interagire attivamente con i pazienti e con le altre strutture del SSR, oltre che con gli altri MMG: questo sforzo che viene richiesto al MMG è però ormai necessario, perché il mutare delle necessità di assistenza dei pazienti deve vedere specularmente il cambiamento organizzativo e relazionale delle figure deputate all’assistenza sanitaria. Solo un MMG organizzato, proattivo e interconnesso con le altre strutture del SSR potrà affrontare adeguatamente l’emergenza che sta un po’ in tutto il mondo presentandosi: la gestione della cronicità.

L’EVOLUZIONE MODERNA DELLA GI NELLA REGIONE PIEMONTE – LA RETE DEI SERVIZI E IL PERCORSO DIABETE

Undici anni di gestione integrata (GI) in Piemonte, pur con grandi difficoltà, a volte incomprensioni o prese di posizione contrapposte, hanno radicalmente cambiato la visione, la considerazione e di conseguenza l’approccio

di molti operatori e di molti amministratori (i cosiddetti stake-holders) nei confronti del diabete. Da “cenerentola” delle malattie croniche, considerato un problema sanitario banale, quale tipicamente si riteneva alla fine degli anni Novanta, il diabete, grazie al sistema GI, ha cambiato status. Progressivamente, e per certi versi inconsciamente, si è diffusa la consapevolezza di dover far fronte a un problema rilevante, non solo per la sua prevalenza, ma anche per il peso economico e assistenziale correlato.

I medici di medicina generale sono passati dall’indifferenza verso i 200 mg/dl di glicemia, rilevati casualmente negli esami del paziente, all’invio ai servizi di soggetti con forme iniziali di diabete o con casi di minor complessità, consapevoli di affrontare un’importante funzione in termini di prevenzione e salute.

Ad oggi l’attenzione dei direttori generali e sanitari e dell’assessorato rispetto al diabete è ben radicata e questo è certamente frutto dell’opera informativa e formativa che il progetto di GI ha messo in moto, al punto che ora il modello viene proposto per esportazione in altre cronicità.

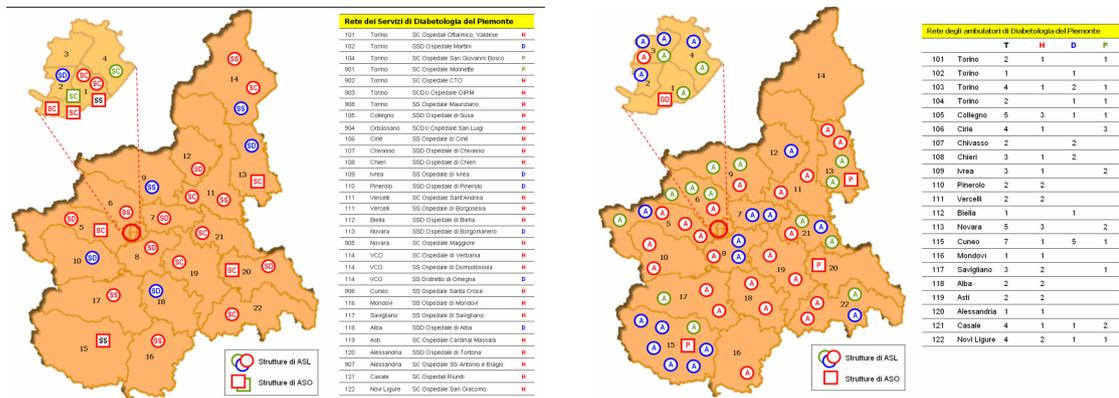
La temutissima riduzione del personale dei servizi di diabetologia, come conseguenza dell’invio di parte dei pazienti di tipo 2 ai medici di medicina generale, data per certa da molti specialisti, non solo non si è verificata nel periodo 2008-2018, ma addirittura vi è stato un aumento del personale infermieristico, medico e dietistico dei servizi regionali. Più in dettaglio dall’analisi del verbale della Commissione diabetologica regionale del 31/7/2003, risultavano destinate alla diabetologia nella città metropolitana di Torino (bacino d’utenza di 2.5 milioni di abitanti), 1876 ore mediche e 2194 ore infermieristiche. Lo stesso censimento ripetuto dalla Rete endocrino-diabetologica e riportato nel verbale del 15/6/2017 riporta 2176 ore mediche e 3421 ore infermieristiche. L’ipotesi che si può fare, basata anche su esperienze di minor dimensioni attuate in altre regioni è che la cogestione capillare sul territorio faccia finalmente emergere il reale peso assistenziale del diabete.

Le critiche che frequentemente vengono mosse all’esperienza di GI piemontese sono di eccessivo investimento economico: non mancano coloro che sottolineano che con la stessa cifra si sarebbero potuti assumere molti nuovi diabetologi per rinforzare le diabetologie. Questa affermazione ha probabilmente del vero, la gestione del dia-

Figura 2

A

L'offerta anno 2008



30 strutture organizzative (SC, SS a valenza dip., SS)
62 ambulatori

B

Strutture ED della Regione Piemonte 2018

ASL BI
ASL VC
ASL NO
ASL VCO
ASL AT
ASL AL
ASL CITTÀ DI TORINO
ASL TO3
ASL TO4
ASL TO5
ASL CN1
ASL CN2

ASO Maggiore della Carità Novara
ASO S. Antonio Biagio Alessandria
ASO Mauriziano Torino
ASO Città della Salute
ASO San Luigi
ASO S Croce e Carle Cuneo

bete dovrebbe essere uno dei capitoli istituzionali della medicina generale. Sta di fatto che il finanziamento proviene da capitoli di spesa di fondi gestiti dalla medicina generale sui quali la rete specialistica non ha avuto voce in capitolo.

Dove certamente l'esperienza, ma anche il vissuto di integrazione tra diabetologia e medicina generale, hanno avuto un ruolo di supporto catalizzatore fondamentale è stata la creazione della Rete territoriale Endocrino-Diabetologica del Piemonte (rete ED).

Istituita con la Delibera di Giunta n. 27-4072 del 17/10/2016 la ED del Piemonte raggruppa in un unico momento gestionale e organizzativo l'attività territoriale di diabetologia ed endocrinologia della Regione. Si tratta di un provvedimento assolutamente innovativo, che non ha precedenti in Italia, in quanto altre soluzioni prevedono attività coordinate, ma nessuna regione ha "unificato" tutto il settore in modo così organizzato. Solo in oncologia esistono esempi sovrapponibili.

Nell'ottobre del 2014 sotto la pressione del piano di rientro imposto dal Ministero alla Regione Piemonte, la diabetologia, pur con le difficoltà e i tagli del momento, è riuscita a strutturarsi in rete con un'unità autonoma di diabetologia per ognuna delle 12 Asl più 7 reparti in ospedali HUB con letti di ricovero. La Commissione diabetologica dell'assessorato (istituzione consultiva prevista per legge regionale con attività di consulenza senza potere legislativo), di fronte al rischio di vedere smantellato un patrimonio assistenziale unico, propose in quella occasione di sperimentare per la prima volta una vera rete, cioè riunire tutte le strutture della regione creando un tavolo unico di coordinamento dell'attività.

L'attività di altri due cardini dell'assistenza di particolare rilevanza e specificità, i centri per la cura del piede diabetico e la diabetologia pediatrica, è gestita da altri due tavoli di lavoro che rimangono tuttavia nella rete regionale.

Si tratta quindi di un'azione di raggruppamento di tipo funzionale per un miglioramento dell'assistenza a 360 gradi.

I punti di forza della rete derivano da due azioni innovative. La prima è che per la prima volta tutte le diabetologie, che nel 2008 erano censite in più di 90 ambulatori di erogazione (Fig. 2A), sono state raggruppate nelle 12 Asl del Piemonte con il mandato di lavorare in rete, interfacciarsi e affrontare in maniera collegiale i problemi. In parti-

colare, proporre in comune percorsi diagnostico-terapeutici, iniziative di revisione dell'appropriatezza clinica, soluzioni condivise di problemi emergenti, formazione (Fig. 2B). L'altra disposizione innovativa è che, anche in questo caso per la prima volta, nonostante la Scuola di specialità sia una sola da oltre 20 anni, l'endocrinologia siede allo stesso tavolo della diabetologia. Questo ha fatto sì che in ogni Asl si sia proceduto a un'analisi delle risorse e dei percorsi per governare anche l'attività endocrinologica.

Tra le prime mosse della rete su mandato dell'assessorato vi è stata la definizione del percorso diabete inteso come macro-articolazione descrittiva di come viene seguita la patologia dalla diagnosi in poi e di come si realizza la gestione della medicina generale. La novità importante è che l'assistenza non viene descritta solo con i codici di prima visita e visita di controllo, bensì con 6 codici che meglio riportano il sistema di presa in carico e di confronto con altri specialisti proprio dell'attività diabetologica. L'attività educativa e di addestramento dei team diabetologici, che da sempre è di difficile rendicontazione, trova descrizione nel codice 94.42.2.

La rete ED, come ogni organizzazione inserita in piani di qualità, ha il mandato di monitorare annualmente alcuni indicatori regionali di assistenza, sia di processo sia di esito, e di mettere in atto processi di miglioramento nel tempo. Nell'ambito del capitolo di GI del tipo 2 il monitoraggio di indicatori avviene con il contributo della medicina generale.

Infine, merita sottolineare che la rete ED del Piemonte risulta in linea con le disposizioni ministeriali, con il Piano Nazionale Diabete, con quello delle cronicità e con tutte le più moderne direttive per l'assistenza alle malattie croniche.

CONCLUSIONI

L'esperienza condotta in Piemonte ha dimostrato concretamente che la GI determina un sensibile miglioramento del quadro assistenziale con riduzione dei ricoveri, dei costi dell'assistenza e con un aumento della sopravvivenza dei pazienti (16-17). Il positivo andamento del modello organizzativo GI, è stato un elemento determinante dell'istituzione della rete ED, come formalizzato dalla D.G.R. n. 27-4072 del 17.10.2016, precedente oggetto di dettagliata descrizione. Nella prospettiva della GI, basti citare che

GESTIONE INTEGRATA	VANTAGGI	CRITICITÀ
MEDICO DI FAMIGLIA	Opportunità di organizzarsi in modo proattivo nei confronti delle patologie croniche	Necessità di cambiare il proprio modo di lavorare ed il proprio modello organizzativo
	Riacquisire ruolo nella gestione dei pazienti diabetici con il supporto specialistico adeguato	Necessità di dare una maggiore disponibilità oraria di lavoro
	Incentivi legati al pay for performance	Necessità di attrezzature informatiche e personale di supporto (Segretaria ed Infermiera di studio)
DIABETOLOGO	Possibilità di riorganizzare l'attività su temi più specialistici complessi (tipo 1, gravidanza, tecnologie, poli-patologie)	Aumento sostanziale delle richieste di collaborazione da parte di MMG e altri specialisti (il lavoro aumenta non diminuisce)
	Aumento di visibilità presso gli stakeholders ed emersione dell'importanza della attività diabetologica sul territorio	Necessità di promuovere contatti, collaborazione e formazione comune con i MMG

la suddetta deliberazione ha individuato quale obiettivo prioritario cui deve essere orientata l'attività della rete ED, la "condivisione e l'omogenea applicazione di percorsi di cura a livello regionale, spostando in particolare quelli riferiti alle patologie croniche ad elevato impatto sociale, verso percorsi integrati tra medicina specialistica, generale e del territorio, finalizzati a garantire la presa in carico globale della persona e la continuità delle cure delle patologie endocrino-diabetologiche. La sfida della cronicità presuppone la necessità di stratificare la popolazione ed attivare percorsi personalizzati e differenziati in rapporto al grado di complessità della malattia del singolo individuo e ai suoi specifici fabbisogni; in tale prospettiva la GI deve essere colta dai clinici come opportunità di consapevolizzazione della necessità di disporre di regole e di strumenti che accompagnino l'evoluzione del servizio di assistenza da un modello per aree verticali (silos) di erogazione di prestazioni assistenziali a percorsi integrati e trasversali (integrated care pathways) incentrati sulla presa in carico globale della persona.

BIBLIOGRAFIA

- Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica. Ministero della Salute. Commissione Nazionale Diabete. Gazzetta Ufficiale, 7 febbraio 2013.
- Piano Nazionale Diabete. Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, Gazzetta Ufficiale, 11 febbraio 2013.
- Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo. Il Pensiero Scientifico Editore, 2012.
- Chrodis Plus. <http://chrodis.eu/>.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 380: 37-43, 2012.
- Pizzini A. Prescription of drugs in multimorbidity: when is it too much? *J AMD* 21(1): 14-20, 2018.
- Mair FS, May CR. Thinking about the burden of treatment. *BMJ* 349: g 6680, 2014.
- Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ* 345: e6341, 2012.
- Onder G, Palmer K, Navickas R, Jurevičienė E, Mammarella F, Strandzheva M, Mannucci P, Pecorelli S, Marengoni A. Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur J Intern Med* 26: 157-159 2015.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 318: 527-30, 1999.
- Ware JH, Hamel MB. Pragmatic Trials - Guides to Better Patient Care? *N Engl J Med* 364(18): 1685-1687, 2011.

12. Misiano G. Gestione integrata diabete in Medicina Generale: impatto su mortalità e morbilità. *JICGP* 6(24): 39-42, 2017.
13. Scott A, Sivey P, Ait Ouakrim D, Willenberg L, Naccarella L, Furler J, et al. The effect of financial incentives on the quality of health care provided by primary care physicians. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD008451, 2011.
14. Glasziou PP, Buchan H, Del Mar C, Doust J, Harris M, Knight R, et al. When financial incentives do more good than harm: a checklist. *BMJ* 345: e5047, 2012.
15. Jha AK, Joynt KE, Orav EJ, Epstein AM. The long-term effect of premier pay for performance on patient outcomes. *N Engl J Med* 366: 1606-15, 2012.
16. Giorda C. The role of the care model in modifying prognosis in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23: 11-6, 2013.
17. Giorda C. L'Evoluzione dell'Assistenza al Diabete dagli storici modelli di integrazione tra specialista e medico di medicina generale alle reti interaziendali. *MEDIA* 15: 191-193, 2015.

Iperglicemia alla prima post-carico orale: implicazioni per la previsione e la diagnosi del diabete di tipo 2

Teresa Vanessa Fiorentino e Giorgio Sesti

Dipartimento di Medicina Molecolare e Clinica, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004d>

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia di proporzioni pandemiche con una crescente diffusione non solo nei paesi sviluppati ma anche in quelli emergenti. Attualmente si stima che circa 463 milioni di soggetti nel mondo sono affetti da diabete mellito ed il 10% della spesa sanitaria globale è da attribuire alla gestione terapeutica della patologia diabetica e delle sue complicanze (1). La dimensione del problema, la gravità delle complicanze associate alla malattia ed i costi che ne derivano fanno del diabete uno dei maggiori problemi sanitari su scala globale.

Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che modifiche dello stile di vita e/o approcci farmacologici possano prevenire o rallentare lo sviluppo del diabete di tipo 2 nei soggetti a rischio, suggerendo come la prevenzione primaria rappresenti una valida strategia per limitare la morbilità e la mortalità associate al diabete e le conseguenti ripercussioni economiche sul sistema sanitario (2-5). Ne deriva che una delle principali sfide è l'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete che potrebbero maggiormente beneficiare di interventi preventivi. Tuttavia, attualmente non esiste un consensus internazionale sui criteri per definire le condizioni di disglicemia ad aumentato rischio di progressione verso il diabete di tipo 2 (denominate anche col termine pre-diabete) (6-8). La World Health Organization (WHO), l'International Diabetes Federation (IDF), l'American Diabetes Association (ADA) e l'American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE) infatti, definiscono le condizioni di pre-diabete attraverso differenti criteri basati su glicemia a digiuno, glicemia dopo 2 ore durante OGTT (2h-PG) e l'emoglobina glicata (HbA1c). Tali criteri hanno sensibilità e specificità differenti e presentano una scarsa concordanza nell'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete e le sue complicanze.

Un altro problema che rimane ancora irrisolto è che, nonostante sia indubbia l'associazione tra elevati livelli di glicemia e rischio di sviluppare il diabete e le sue complicanze, studi epidemiologici hanno dimostrato che circa il 50% dei soggetti con prediabete non sviluppavano diabete nel follow-up (9-10). Dall'altra parte, circa il 30-40% dei soggetti che sviluppavano diabete presentavano normale tolleranza glucidica (NGT) al basale (9-10). Da questi dati si evince che gli attuali criteri diagnostici di prediabete basati su HbA1c, glicemia a digiuno e a 2 ore durante OGTT non consentono di individuare tutti i soggetti ad aumentato rischio di diabete.

Negli ultimi anni crescenti evidenze hanno dimostrato in maniera concordante come la glicemia ad un'ora dal carico orale di glucosio (1h-PG) possa rappresentare un parametro utile per identificare soggetti ad elevato rischio di diabete (11-27). In particolare, da numerosi studi condotti su popolazioni di diversa etnia, è emerso che un valore di 1h-PG superiore a 8.6 mmol/L (155 mg/dl) ha un'accuratezza diagnostica nel definire i soggetti ad aumentato rischio di sviluppare diabete superiore rispetto agli attuali criteri diagnostici di prediabete basati su HbA1c, glicemia a digiuno e a 2 ore durante OGTT

(11-20, 24). Sulla base di queste evidenze, recentemente un gruppo di esperti in ambito diabetologico ha proposto la revisione degli attuali criteri per la definizione delle categorie di prediabete, enfatizzando la necessità di inserire il parametro 1h-PG \geq 155 mg/dl tra i criteri per indentificare i soggetti ad elevato rischio cardio-metabolico (26-27). Ci sono inoltre dati a supporto della possibilità di usare il parametro 1h-PG non solo per riconoscere i soggetti a rischio di sviluppare diabete ma anche come criterio per la diagnosi di diabete mellito (25-28). Attualmente la determinazione di 1h-PG è raccomandata come test di screening del diabete solo nelle donne gestanti (7-8), tuttavia sempre più studi negli ultimi anni stanno fornendo prova del potere diagnostico e predittivo della 1h-PG nei confronti del diabete e delle sue complicanze.

IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA POST-CARICO E RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2

Molteplici studi nell'ultimo decennio hanno fornito robuste evidenze che elevati livelli di 1h-PG permettono di identificare soggetti ad elevato rischio di diabete (11-27) (Tab. 1). Nel 2007, Abdul-Ghani et al. hanno osservato che, nella popolazione messicano-americana del San Antonio Heart Study, il parametro 1h-PG aveva un'accuratezza nel predire lo sviluppo di diabete di tipo 2 maggiore rispetto a quella di glicemia a digiuno e 2h-PG (12). Tali risultati sono stati poco dopo confermati sulla popolazione di soggetti scandinavi-caucasici del Botnia Study, in cui si osservava che 1h-PG aveva un potere predittivo nei confronti dello sviluppo di diabete di tipo 2 (area sotto la curva ROC: 0.795) superiore rispetto a quello della glicemia a digiuno (area sotto la curva ROC: 0.672) e di 2h-PG (area sotto la curva ROC: 0.688) (13). La valutazione della performance di 14 indici glicemici misurati durante OGTT in due coorti europee indipendenti, quella reclutata nel Botnia Study avente un follow-up di circa 5 anni e quella del Malmö Prevention Project seguita per un follow-up di circa 23 anni, ha dimostrato che 1h-PG è il miglior predittore di insorgenza di diabete mellito sia nel medio che nel lungo termine, con un'accuratezza superiore alla glicemia a digiuno e alla glicemia dopo 30 e 120 min durante OGTT (14). Da una recente analisi effettuata su 543 soggetti partecipanti al Botnia Prospective Study è emerso inoltre che il parametro 1h-PG, valutato da solo o in combinazione con altri markers metabolici, aveva un'accuratezza nell'identificare i soggetti che sviluppavano diabete durante il follow-up di 10 maggiore rispetto a 2h-PG e HbA_{1c} (19). La capacità predittiva della 1h-PG è risultata essere superiore agli altri parametri glicemici anche in altri studi condotti su popolazioni di diversa etnia (coreana, asiatica, giapponese o americana) (15-18).

Un cut-off di 1h-PG \geq 155 mg/dl è stato proposto per la prima volta nel San Antonio Heart Study come ottimale predittore di futuro diabete di tipo 2 con una elevata sensibilità e specificità (rispettivamente del 75 e 79%), diversamente dal valore di 2h-PG compreso tra 140-199 mg/dl che presentava una elevata specificità (92%) ma una più bassa sensibilità (51%) (12). In particolare, tra i soggetti che sviluppavano diabete durante il follow-up di circa 8 anni il 75% presentavano al basale un valore di 1h-PG \geq 155 mg/dl, mentre il 50% aveva alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) dimostrando che la determinazione della 1h-PG permette di riconoscere una maggiore proporzione di soggetti a rischio di diabete rispetto al parametro 2h-PG (23). Studi longitudinali successivamente pubblicati hanno confermato come un valore di 1h-PG \geq 155 mg/dl consenta di identificare soggetti a maggior rischio di sviluppare diabete tra coloro che hanno NGT. Nello studio Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension (Israel GOH) condotto su una popolazione multietnica è stato osservato che i soggetti con NGT e 1h-PG \geq 155 mg/dl (NGT 1h-high) presentavano un rischio circa 4 volte più alto di sviluppare diabete di tipo 2 durante un follow-up di 24 anni rispetto ai soggetti con NGT e 1h-PG <155 mg/dl (NGT 1h-low) (HR: 4.35, 95% CI=2.50-7.73) (20). Analogamente, nella popolazione caucasica reclutata nel CATAnzaro MEtabolic RIsk factors (CATAMERI) study è stato riscontrato che i soggetti con NGT 1h-high avevano un rischio di diventare diabetici durante un follow-up di circa 5 anni 4 volte più alto (HR: 4.02, 95% CI=1.06-15.26) rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (22). Nello studio Malmö Preventive Project, nei soggetti con NGT 1h-high il rischio di sviluppare diabete, rispetto a quelli con NGT 1h-low, durante un follow-up di 12 e 39 anni era rispettivamente 4 (HR: 3.97, 95% CI: 2.16-6.93) e 3 (HR: 2.93, 95% CI: 2.48-3.46) volte più elevato. Un rischio ancora più alto è stato riscontrato nei soggetti con IGT 1h-high (HR: 13.76, 95% CI=6.13-30.87 dopo 12 anni e HR: 3.71, 95% CI=2.54-5.41 a 39 anni di follow-up) (25). Una meta-analisi di questi studi longitudinali ha dimostrato che i soggetti con NGT 1h-high hanno un rischio 4 volte più alto di sviluppare diabete (4.33, 95% CI=3.40-5.51) rispetto agli individui con NGT 1h-low (11). Il rischio di futuro diabete è 6 volte più elevato nei

Tabella 1 ◆ Studi longitudinali che hanno valutato l'associazione tra elevati livelli di glicemia alla prima ora durante OGTT e sviluppo di diabete di tipo 2

AUTORI E ANNO DI PUBBLICAZIONE	STUDIO	POPOLAZIONE ANALIZZATA	FOLLOW-UP	AREA SOTTO LA CURVA ROC	
				1H-PG	2H-PG
Abdul-Ghani et al, 2007	San Antonio Heart Study (12, 23)	Messico-americana (n=1551)	7-8 anni	0.84	0.79
Abdul-Ghani et al, 2009	Botnia Study (13)	Scandinava (n=2442)	7-8 anni	0.79	0.68
Priya M et al, 2013	Dr. Mohan's Diabetes Specialties Centre (21)	Asiatica ad elevato rischio di diabete (n=1179)	12 anni	0.69	0.61
Fiorentino et al, 2015	CATAnzaro MEtabolic Risk factors (CATAMERI) study (22)	Caucasica ad alto rischio cardiovascolare (n=391)	5 anni	0.78§	0.73§
Bergman et al, 2016	Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension (Israel GOH Study) (20)	Multietnica (n=853)	24 anni	0.73	0.70
Oka et al, 2016	Japanese population study (18)	Giapponese (n=1445)	4.5 anni	0.88	0.79
Oh et al, 2017	Korean Genome and Epidemiology Study (15)	Coreana (n=5703)	12 anni	0.74	0.63
Paddock et al, 2017	Southwestern Native American community Study (16)	Americana (n=2436)	12 anni	0.72	0.70
Sai Prasanna et al, 2017	Madras Diabetes Research Foundation & Dr. Mohan's Diabetes Specialties Centre (11)	Asiatica (n=1356)	3.5 anni	0.72	0.62
Pareek et al, 2018	Malmö Preventive Project (25)	Caucasica (n=4934)	39 anni	0.69	0.55

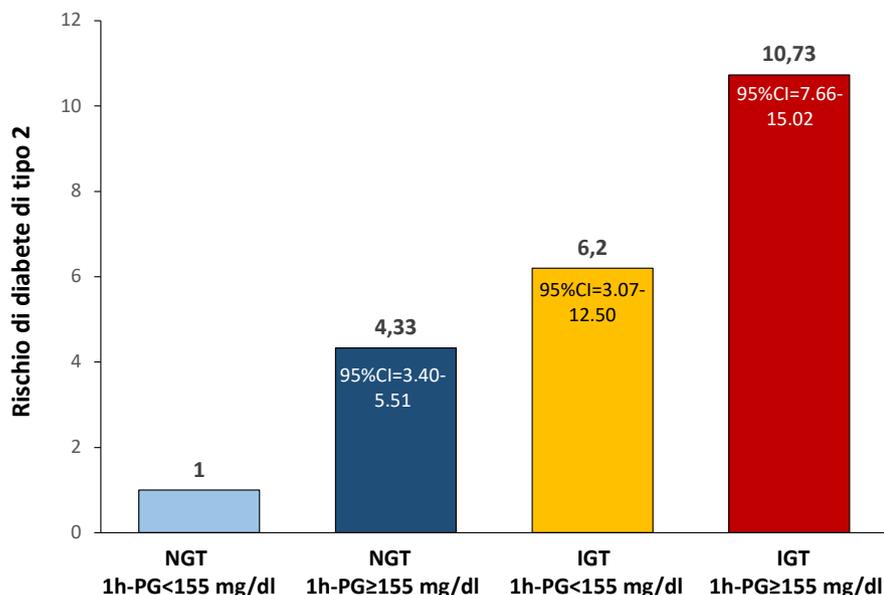
§ Personal communication (GS)

soggetti con IGT isolato (6.20, 95% CI=3.07-12.50) e aumenta ulteriormente nei soggetti con IGT e un valore di 1h-PG ≥ 155 mg/dl (10.73, 95% CI=7.66-15.02) (Fig. 1) (11).

Elevati valori di 1h-PG consentono, inoltre, di identificare soggetti a rischio di sviluppare la patologia diabetica anche tra le categorie di tolleranza glucidica definite secondo i valori di HbA_{1c}. Sebbene la determinazione del valore di HbA_{1c} è attualmente raccomandata per la definizione di prediabete (HbA_{1c} 5.7-6.4) (7-8), il potere predittivo dell'HbA_{1c} nei confronti dello sviluppo del diabete (area sotto la curva ROC: 0.73) è risultato essere inferiore rispetto a quello di 1h-PG (area sotto la curva ROC: 0.84) (24). Tuttavia la determinazione di 1h-PG in combinazione con HbA_{1c} aumenta il suo potere predittivo, portando il valore dell'area sotto la curva ROC da 0.73 e 0.87 ($p < 0.05$). Rispetto ai soggetti con normali valori di HbA_{1c} (<5.7%) e 1h-PG <155 mg/dl, quelli con HbA_{1c} <5.7% ma con 1h-PG ≥ 155 mg/dl presentano un rischio di futuro diabete 9 volte più elevato, tale rischio è 40 volte maggiore nei soggetti con prediabete definito secondo i livelli di HbA_{1c} (HbA_{1c} 5.7-6.4%) e un valore di 1h-PG ≥ 155 mg/dl (24).

Nell'insieme queste evidenze indicano che elevati livelli di 1h-PG hanno un potere predittivo nei confronti dello sviluppo di diabete superiore rispetto a glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c} e che un valore di 1h-PG ≥ 155 mg/dl permette di riconoscere tra i soggetti con normale tolleranza glucidica definita sulla base degli attuali criteri di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c}, un sottogruppo di individui con una elevata predisposizione a sviluppare diabete.

Figura 1 ♦ Risultati della meta-analisi di studi prospettici che hanno valutato l'associazione tra 1h-pg ≥ 155 mg/dl e il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (11)



IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT: INDICATORE DI ALTERATA OMEOSTASI GLUCIDICA

Numerosi studi condotti su popolazioni di diversa etnia hanno esplorato la prevalenza di livelli di 1h-PG ≥ 155 mg/dl nell'ambito delle varie categorie di tolleranza glucidica (13, 20-21, 23, 25, 29-32) (Tab. 2). Nella popolazione di 1611 soggetti messicano-americani del San Antonio Heart Study la condizione di 1h-PG ≥ 155 mg/dl è stata riscontrata nel 16.7% dei soggetti con NGT, nel 57.7% e nel 73.4% dei soggetti con rispettivamente alterata glicemia a digiuno (IFG) e IGT (23). Nella popolazione caucasica del Botnia Study, la prevalenza di 1h-PG ≥ 155 mg/dl era pari al 15.8% tra i soggetti con NGT, a 34.3% nel gruppo con IFG e saliva a 81.3% nel gruppo con IGT (13). Nel Genetics, PHYsiopathology, and Evolution of Type 2 diabetes (GENFIEV) study, condotto su 926 soggetti caucasici ad elevato rischio di diabete mellito di tipo 2, la condizione di 1-h-PG ≥ 155 mg/dl è stata osservata nel 39% dei soggetti con NGT, nel 76% dei soggetti con IFG, nel 90% degli individui con IGT, e nel 99% e 98% dei soggetti con rispettivamente IFG+IGT e diabete di nuova diagnosi (31). Un simile andamento è stato riscontrato anche nella popolazione caucasica ad elevato rischio cardio-metabolico dello studio CATAMERI, in cui la prevalenza di 1h-PG ≥ 155 mg/dl era del 25.4% tra i soggetti con NGT, del 56.6% nel gruppo con IFG e raggiungeva il 77.6%, 93.8% e 98.8% rispettivamente nei gruppi con IGT isolato, con IGT+IFG e con diabete di tipo 2 di nuova insorgenza (29). Nella stessa popolazione è stato inoltre osservato che la prevalenza di 1h-PG ≥ 155 mg/dl era pari al 40.9% tra i soggetti con normali livelli di HbA_{1c} (HbA_{1c} < 5.7%), raggiungeva il 71% nel gruppo con prediabete definito secondo il criterio di HbA_{1c} (HbA_{1c} 5.7-6.4%) e saliva al 97% nel gruppo con diabete diagnosticato da livelli di HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ (30). Nell'Israel GOH Study condotto su 853 individui di diversa origine etnica, il 25.4% e il 78.9% dei soggetti con NGT e IGT rispettivamente presentava 1h-PG ≥ 155 mg/dl (20). Nello studio Malmö Preventive Project la prevalenza di 1h-PG ≥ 155 mg/dl era del 33% nel gruppo con NGT e saliva all'80% nel gruppo con IGT (25). Nella popolazione di 236 soggetti reclutati nello studio New York University Langone Diabetes and Endocrine Associates, la condizione di 1h-PG ≥ 155 mg/dl è stata riscontrata nel 28.9% dei soggetti con NGT, nel 60.5% dei soggetti con IFG e nel 94.4% e 90% dei soggetti con rispettivamente IGT e diabete (32).

Gli studi sull'epidemiologia di 1h-PG ≥ 155 mg/dl finora condotti hanno fornito robuste evidenze sulla stretta associazione tra 1h-PG ≥ 155 mg/dl e alterazioni dell'omeostasi glucidica come dimostrato dal fatto che la maggior parte

dei soggetti con prediabete e la quasi totalità di quelli con diabete hanno livelli di 1h-PG ≥ 155 mg/dl. Tale cut-off ha dimostrato di avere una elevata specificità (89%), una buona sensibilità (69%) e un alto valore predittivo positivo (92%) nell'identificazione di soggetti con disglycemia (IFG e/o IGT o diabete) (31). Un altro aspetto meritevole di attenzione è che l'iperglicemia ad un'ora durante OGTT è una condizione abbastanza frequente tra i soggetti con NGT, soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio cardio-metabolico. Il riscontro di elevati livelli di 1h-PG quindi permette di riconoscere una consistente proporzione di soggetti ad alto rischio di sviluppare diabete, che non viene identificata dagli attuali criteri ADA basati sulla determinazione di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c}.

FISIOPATOLOGIA DELL'IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT

Il razionale fisiopatologico alla base della stretta associazione tra iperglicemia alla prima ora durante OGTT e prediabete e diabete risiede nel fatto che le eccessive escursioni di 1h-PG sembrano essere il risultato di anomalie metaboliche note per essere coinvolte nella patogenesi del diabete di tipo 2. Nel San Antonio Heart Study, Abdul-Ghani et al osservarono che i livelli di 1h-PG erano più fortemente associati agli indici di sensibilità insulinica e secrezione insulinica derivati dall'OGTT in confronto a 2h-PG (12). L'associazione tra 1h-PG e sensibilità e secrezione insulinica è stata inoltre riscontrata in un altro studio condotto su una popolazione americana-indiana dell'Arizona, in cui i livelli di 1h-PG correlavano con la secrezione insulinica valutata mediante IVGTT ($r=-0.384$) e con la sensibilità periferica stimata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico ($r=-0.340$) (16). L'associazione tra 1h-PG e secrezione insulinica era più forte rispetto a 2h-PG ($r=-0.281$), mentre quest'ultimo parametro correlava più strettamente con la sensibilità insulinica ($r=-0.408$) rispetto a 1h-PG (16). Numerosi studi hanno dimostrato che la sensibilità insulinica, stimata sia mediante gli indici derivati dall'OGTT che con il clamp euglicemico iperinsulinemico, è ridotta nei soggetti con NGT 1h-high, analogamente a quelli con IGT, rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (11, 31-34). È stato inoltre riscontrato che i soggetti con NGT 1h-high, così come i soggetti con IGT, presentano una diminuita funzionalità β -cellulare con una ridotta secrezione insulinica glucosio-dipendente e una diminuita sensibilità β -cellulare al glucosio (11, 31-34).

Un'altra nota alterazione implicata nella patogenesi del diabete di tipo 2 è la riduzione della clearance dell'insulina, processo che gioca un ruolo centrale nella regolazione dei livelli circolanti dell'insulina e della sensibilità insulinica. In uno studio condotto su 438 soggetti di razza caucasica i livelli di 1h-PG sono risultati essere negativamente associati alla clearance dell'insulina, valutata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico ($r=-0.18$, $p \leq 0.0001$), in maniera paragonabile a 2h-PG ($r=-0.17$, $p \leq 0.0001$) (35) e, analogamente, i soggetti con NGT 1h-high presentavano una riduzione della clearance dell'insulina paragonabile a quanto riscontrato nei soggetti con IGT (35).

Crescenti evidenze suggeriscono un link tra diabete di tipo 2 e aumentato assorbimento intestinale del glucosio (36-38). Le rapide ed eccessive escursioni glicemiche post-prandiali possono essere il risultato di un accelerato assorbimento intestinale del glucosio, che a sua volta dipende dalla velocità di svuotamento gastrico e dai livelli nel duodeno del co-trasportatore sodio/glucosio 1 (SGLT-1), localizzato nella membrana apicale degli enterociti, e del trasportatore del glucosio 2 (GLUT2) situato nella membrana basolaterale enterocitaria, fondamentali per permettere il passaggio del glucosio dal lume intestinale al circolo ematico (36-37). Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 è stata osservata una aumentata espressione intestinale di SGLT-1 e GLUT2 (37-38). Uno studio effettuato su 54 soggetti sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia con biopsie della mucosa duodenale ha dimostrato che i livelli duodenali di SGLT-1, ma non di GLUT-2, sono aumentati nei soggetti con NGT 1h-high, così come nei soggetti con IGT e diabete di tipo 2 (38). Una positiva associazione è stata osservata tra i livelli duodenali di SGLT-1 e 1h-PG, ma non con glicemia a digiuno e 2h-PG, suggerendo il ruolo dell'accelerato assorbimento intestinale del glucosio, guidato dall'aumentata espressione duodenale di SGLT-1 nel determinare eccessive e rapide escursioni glicemiche post-prandiali (38). Tale ipotesi è stata successivamente confermata dai risultati di un altro studio condotto su 23 soggetti sottoposti a OGTT con somministrazione di un tracciante stabile del glucosio (U-[¹³C]glucosio) per la misurazione della velocità di assorbimento intestinale del glucosio (39). Nei soggetti con 1h-PG ≥ 155 mg/dl è stato riscontrato un accelerato assorbimento duodenale del glucosio rispetto ai soggetti con 1h-PG < 155 mg/dl, indipendentemente dai livelli di 2h-PG. La velocità di assorbimento intesti-

nale del glucosio è risultata essere un determinante dei livelli di 1h-PG, assieme a sensibilità e secrezione insulinica, ma non di 2h-PG (39).

IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT: EMERGENTE CRITERIO DIAGNOSTICO DI DIABETE

Come sopra descritto, livelli di 1h-PG ≥ 155 mg/dl predicono lo sviluppo di diabete indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno, HbA_{1c} e 2h-PG, e pertanto possono rappresentare un criterio per l'identificazione di soggetti con prediabete (11-20, 24-27). Numerosi studi, inoltre, hanno dimostrato il potere predittivo di 1h-PG anche nei confronti di eventi avversi cardiovascolari (11, 25, 40-45) supportando l'ipotesi di ridefinire gli attuali criteri diagnostici per il prediabete con l'introduzione della determinazione del parametro 1h-PG e la possibilità di sostituire il convenzionale OGTT a 2 ore con l'OGTT ad 1 ora. Tale opzione trova supporto da recenti evidenze che indicano come il parametro 1h-PG possa essere utile anche nella diagnosi del diabete mellito.

L'associazione di elevati livelli di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c} con le complicanze diabetiche è alla base degli attuali criteri diagnostici di diabete. Infatti, i cut-off di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c} per la diagnosi di diabete sono stati stabiliti in maniera "arbitraria" basandosi sull'osservazione che i soggetti con livelli di glicemia a digiuno, 2h-PG o HbA_{1c} superiori a tali valori presentavano un aumentato rischio di complicanze microvascolari ritenute specifiche del diabete mellito, in particolare retinopatia diabetica (46).

Nella popolazione nord-europea del Malmö Preventive Project il parametro 1h-PG è risultato essere un predittore superiore rispetto a 2h-PG non solo di sviluppo di diabete ma anche di complicanze vascolari del diabete, tra cui la retinopatia diabetica (25). L'associazione tra elevati livelli di 1h-PG e retinopatia diabetica è stata osservata anche in uno studio condotto su una popolazione americana-indiana dell'Arizona (28) in cui la prevalenza e l'incidenza di retinopatia diabetica aumentava parallelamente all'aumentare dei livelli di 1h-PG e 2h-PG. Il potere diagnostico e predittivo di 1h-PG nei confronti della retinopatia diabetica (area sotto la curva ROC: 0.775 e 0.768, rispettivamente) era paragonabile a quello di 2h-PG (area sotto la curva ROC: 0.776 e 0.748, rispettivamente) ed il valore di 1h-PG ≥ 230 mg/dl presentava sensibilità e specificità per retinopatia diabetica pressoché identiche a quelle di 2h-PG ≥ 200 mg/dl (28), suggerendo che un valore di 1h-PG ≥ 230 mg/dl possa essere considerato diagnostico di diabete mellito al pari di 2h-PG ≥ 200 mg/dl.

CONCLUSIONI

La migliore strategia per contrastare la crescente diffusione del diabete e delle sue complicanze è rappresentata dalla precoce identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare diabete di tipo 2 su cui mettere in atto interventi sullo stile di vita e/o farmacologici che hanno dimostrato di poter prevenire o rallentare l'insorgenza della patologia diabetica e delle sue complicanze cardiovascolari (2-8). Nonostante la determinazione di 1h-PG non sia attualmente raccomandata per identificare i soggetti con prediabete (6-8), numerosi studi hanno in maniera concordante dimostrato che elevati livelli di 1h-PG sono un predittore indipendente di diabete con una accuratezza maggiore rispetto agli altri parametri glicemici attualmente raccomandati (11-20, 24-25). Il razionale fisiopatologico dell'associazione tra elevati livelli di 1h-PG e insorgenza di diabete risiede nel fatto che l'iperglicemia alla prima ora durante OGTT è il risultato di diverse anomalie metaboliche implicate nella patogenesi del diabete come l'insulino-resistenza, la disfunzione beta cellulare, la ridotta clearance dell'insulina e l'aumentato assorbimento intestinale del glucosio (11-16, 31-39).

Le attuali evidenze dimostrano come un valore di 1h-PG ≥ 155 mg/dl permette di identificare soggetti con un aumentato rischio di sviluppare diabete indipendentemente dalla tolleranza glucidica (11-13, 20-25). Infatti il riscontro di livelli di 1h-PG ≥ 155 mg/dl si associa ad un aumentato rischio di diabete non solo nei soggetti con normali livelli di glicemia a digiuno, normale tolleranza a 2h dell'OGTT o con HbA_{1c} $< 5.7\%$ ma anche negli individui con prediabete (IGT o con HbA_{1c} 5.7-6.4%). Inoltre, molteplici studi hanno dimostrato che livelli di 1h-PG ≥ 155 mg/dl oltre ad essere un indicatore di alterata omeostasi glicemica e aumentato rischio di diabete si associano ad un peggior profilo cardio-metabolico caratterizzato da aumentati livelli di fattori pro-infiammatori, viscosità ematica, e da danno d'organo come steatosi

epatica, aterosclerosi carotidea, ipertrofia miocardica, disfunzione renale e un aumentato rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare (11, 25, 40-45, 47-55).

Dagli studi in cui è stata valutata la prevalenza di 1h-PG \geq 155 mg/dl nell'ambito delle diverse categorie di tolleranza glucidica emerge che una notevole percentuale di soggetti con normale tolleranza glucidica definita in accordo agli attuali criteri ADA basati su glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c}, presenta livelli di 1h-PG \geq 155 mg/dl (13, 20-21, 23, 25, 29-32). Tale gruppo di individui, nonostante i normali livelli di glicemia a digiuno, 2h-PG e/o HbA_{1c} presenta un aumentato rischio di diabete ed eventi cardiovascolari. Nell'insieme queste evidenze suggeriscono che la condizione di NGT 1h-high dovrebbe rientrare tra le categorie di prediabete al pari di IFG, IGT e HbA_{1c} 5.7-6.4%, enfatizzando la necessità della determinazione di 1h-PG in aggiunta alla misurazione di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c} al fine di identificare un considerevole numero di soggetti erroneamente considerati a basso rischio secondo gli attuali criteri dell'ADA. L'osservazione che l'iperglicemia alla prima ora durante OGTT è strettamente associata alle condizioni di disglicemia (prediabete e diabete) suggerisce che livelli di 1h-PG \geq 155 mg/dl sono un indicatore precoce di alterata omeostasi glucidica. Tale dato in aggiunta all'evidenza che l'abilità di 1h-PG nel predire l'insorgenza del diabete e di eventi cardiovascolari è superiore rispetto a 2h-PG (11-20, 24-25, 43) supporta l'idea che nell'esecuzione dell'OGTT la determinazione di 1h-PG potrebbe sostituire quella di 2h-PG rendendo il test più breve, più economico e più facilmente attuabile nella pratica clinica. A sostegno di ciò vi sono anche recenti evidenze che indicano come elevati livelli di 1h-PG siano non solo un predittore di sviluppo di diabete ma possano avere anche un valore diagnostico (26-27). I risultati ottenuti sulla popolazione americana-indiana da Paddock et al. dimostrano come valori di 1h-PG \geq 230 mg/dl siano diagnostici di diabete mellito con una accuratezza paragonabile a quella di 2h-PG \geq 200 mg/dl (28). Nonostante ulteriori studi siano necessari per confermare questi risultati in altre popolazioni e per stabilire un cut-off universalmente valido, i dati finora disponibili sono a favore della possibilità di applicare nel prossimo futuro il test 1h-OGTT come metodica di screening con indubbi vantaggi logistici rispetto al 2h-OGTT.

In conclusione, alla luce delle robuste evidenze scientifiche che dimostrano come un valore di 1h-PG \geq 155 mg/dl sia un indicatore di disglicemia e di aumentato rischio di eventi cardio-vascolari e considerando che 1h-PG è un parametro facilmente misurabile durante l'OGTT e poco costoso, la sua determinazione dovrebbe essere raccomandata in aggiunta alla misurazione della glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA_{1c} per una migliore stratificazione del rischio cardio-metabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 9th ed.: International Diabetes Federation, 2019. Online version of IDF Diabetes Atlas available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
3. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
4. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 364: 1104-1115, 2011.
5. Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al. Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 781-789, 2018.
6. Makaroff LE. The need for international consensus on prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 5-7, 2017.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1): S1-S162, 2020.
8. Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
9. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, et al. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 29: 1613-1618, 2006

10. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19: 708-723, 2002.
11. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 3131-3143, 2018.
12. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 30: 1544-1548, 2007.
13. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 32: 281-286, 2009.
14. Alyass A, Almgren P, Akerlund M, et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia* 58: 87-97, 2015.
15. Oh TJ, Lim S, Kim KM, et al. One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. *Clinical Endocrinology* 86: 513-519, 2017.
16. Paddock E, Hohenadel MG, Piaggi P, et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetologia* 60: 1704-1711, 2017.
17. Sai Prasanna N, Amutha A, Pramodkumar TA, et al. The 1h post glucose value best predicts future dysglycemia among normal glucose tolerance subjects. *J Diabetes Complications* 31: 1592-1596, 2017.
18. Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* 33: 1399-405, 2016.
19. Peddinti G, Bergman M, Tuomi T, et al. One hour post-OGTT glucose improves the early prediction of type 2 diabetes by clinical and metabolic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 1131-1140, 2019.
20. Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: Observations from the 24year follow-up of the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 120: 221-8, 2016.
21. Priya M, Anjana RM, Chiwanga FS, et al. 1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther* 15:497-502, 2013
22. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3744-3751, 2015.
23. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, et al. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1650-1655, 2008.
24. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Müller G, et al. Role of glycated hemoglobin in the prediction of future risk of T2DM. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2596-600, 2011.
25. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 41: 171-177, 2018.
26. Bergman M, Manco M, Sesti G, et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract* 146: 18-33, 2018.
27. Bergman M, Jagannathan R, Buyschaert M, et al. Lessons learned from the 1-hour post-load glucose level during OGTT: Current screening recommendations for dysglycaemia should be revised. *Diabetes Metab Res Rev*. 34: e2992, 2018.
28. Paddock E, Looker HC, Piaggi P, et al. One-Hour Plasma Glucose Compared With Two-Hour Plasma Glucose in Relation to Diabetic Retinopathy in American Indians. *Diabetes Care* 41: 1212-1217, 2018.
29. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. Frequency of 1-h post-load glucose ≥ 155 mg/dl among individuals with different glucose tolerance conditions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26: 439-41, 2016.
30. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA1c identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden. *Atherosclerosis* 253: 61-69, 2016.
31. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 2100-2105, 2013.

32. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. *Endocrine* 52: 172-5, 2016.
33. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, et al. Insulin sensitivity, β -cell function, and incretin effect in individuals with elevated 1-h postload plasma glucose levels. *Diabetes Care* 35: 868-872, 2012.
34. Manco M, Panunzi S, Macfarlane DP, et al. One-hour plasma glucose identifies insulin resistance and beta-cell dysfunction in individuals with normal glucose tolerance: Cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study. *Diabetes Care* 33: 2090-2097, 2010.
35. Marini MA, Frontoni S, Succurro E, et al. Decreased insulin clearance in individuals with elevated 1-h post-load plasma glucose levels. *PLoS One* 8: e77440, 2013.
36. Burant CF, Flink S, DePaoli AM, et al. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J Clin Invest* 93: 578-585, 1994.
37. Dyer J, Wood IS, Palejwala A, et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 282: G241-248, 2002.
38. Fiorentino TV, Suraci E, Arcidiacono GP, et al. Duodenal sodium/glucose co-transporter 1 expression under fasting conditions is associated with post-load hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 3979-3989, 2017.
39. Trico D, Mengozzi A, Frascerra S, et al. Intestinal Glucose Absorption Is a Key Determinant of 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels in Nondiabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 2131-2139, 2019.
40. Strandberg TE, Pienimäki T, Strandberg AY, et al. One-hour glucose, mortality, and risk of diabetes: a 44-year prospective study in men. *Arch Intern Med* 171: 941-3, 2011.
41. Meisinger C, Wölke G, Brasche S, et al. Postload plasma glucose and 30-year mortality among nondiabetic middle-aged men from the general population: the ERFORT Study. *Ann Epidemiol* 16: 534-9, 2016.
42. Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabet Med* 33: 1060-6, 2016.
43. Nielsen ML, Pareek M, Leósdóttir M, et al. One-hour glucose value as a long-term predictor of cardiovascular morbidity and mortality: The Malmö Preventive Project. *Eur J Endocrinol* 178: 225-236, 2018.
44. Orenca AJ, Daviglius ML, Dyer AR, et al. One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study. *J Clin Epidemiol* 50: 1369-76, 1997.
45. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 36: 689-92, 1987.
46. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32: 1327-34, 2009.
47. Fiorentino TV, Androzzzi F, Mannino GC, et al. One-Hour postload hyperglycemia confers higher risk of hepatic steatosis to HbA1c-defined prediabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 4030-4038, 2016.
48. Fiorentino TV, Succurro E, Androzzzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA1c identifies individuals with higher risk of cardiovascular diseases: Cross-sectional data from the CATAMERI study. *Diabetes Metab Res Rev* 35: e3096, 2019.
49. Sesti G, Fiorentino TV, Succurro E, et al. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with unfavorable inflammatory profile. *Acta Diabetol* 51: 927-32, 2014.
50. Marini MA, Fiorentino TV, Androzzzi F, et al. Elevated 1-h post-challenge plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance or impaired glucose tolerance are associated with whole blood viscosity. *Acta Diabetol* 54: 775-784, 2017.
51. Sesti G, Hribal ML, Fiorentino TV, et al. Elevated 1 h postload plasma glucose levels identify adults with normal glucose tolerance but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Diab Res Care* 2: e000016, 2014.
52. Succurro E, Marini MA, Arturi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 207: 245-9, 2009.

53. Sciacqua A, Maio R, Miceli S, et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. *PLoS One* 7: e44470, 2012.
54. Sciacqua A, Miceli S, Carullo G, et al. One-hour post-load plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients. *Diabetes Care* 34: 1406-1411, 2011.
55. Succurro E, Arturi F, Lugarà M, et al. One-hour post-load plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1922-1927, 2010.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 4/2020

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004e>

Characteristics associated with elevated 1-h plasma glucose levels during a 75-g oral glucose tolerance test in non-obese Japanese men • *Caratteristiche dei soggetti NGT 1-h high di etnia giapponese*

Motonori Sato, Yoshifumi Tamura, Yuki Someya, Kageumi Takeno, Hideyoshi Kaga, Satoshi Kadowaki, Daisuke Sugimoto, Saori Kakehi, Takashi Funayama, Yasuhiko Furukawa, Ruriko Suzuki, Takashi Nakagata, Miho Nishitani Yokoyama, Kazunori Shimada, Hiroyuki Daida, Shigeki Aoki, Hiroaki Sato, Ryuzo Kawamori, Hiroataka Watada
Journal of Diabetes Investigation, 2020. doi: 10.1111/jdi.13245.

Nell'editoriale presente in questo numero, Teresa Vanessa Fiorentino e Giorgio Sesti mettono in luce l'importanza della misurazione della glicemia dopo 1 ora dal carico orale di glucosio per identificare soggetti a rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (DT2). Negli ultimi anni, il gruppo di ricerca coordinato dal prof. Sesti ha infatti caratterizzato in modo approfondito le alterazioni metaboliche presenti in soggetti normotolleranti, ma la cui glicemia ad 1 ora dall'assunzione di 75 g di glucosio per via orale, durante l'esecuzione di un test di tolleranza glucidica (OGTT), rimane a valori superiori a 155 mg/dl, denominati "NGT 1-h high". I dati ottenuti da Sesti e dai suoi collaboratori, in individui di etnia caucasica, sono riassunti e brillantemente discussi nell'editoriale. Nella recente pubblicazione qui presentata Sato e colleghi hanno invece esaminato le caratteristiche di individui NGT 1-h high di etnia giapponese. I partecipanti allo studio erano 59 uomini, normotolleranti, non obesi, di età compresa tra i 30 e i 50 anni; tra questi 30 soggetti sono stati classificati come NGT 1-h high, in seguito all'esecuzione di una OGTT, mentre i restanti 29 presentavano valori di glicemia ad 1 ora dal carico orale inferiori a 155 mg/dl (NGT 1-h low). Le principali caratteristiche dell'intera coorte e dei due gruppi NGT 1-h high e NGT 1-h low sono riassunte in tabella.

	TOTALE (N=59)	NGT 1-H LOW (N=29)	NGT 1-H HIGH (N=30)	P
Età (anni)	41,6±5,3	41,3±5,8	42,3±4,9	0,49
BMI (kg/m ²)	24,0±0,5	24,0±0,5	23,9±0,5	0,27
Glicemia a digiuno (mg/dl)	96,1±5,7	95,8±6,2	96,3±5,2	0,77
Insulinemia a digiuno (ng/ml)	5,1±2,5	5,5±2,6	4,69±2,3	0,19
AUC glucosio	16,1±2,5	14,2±2,7	6,6±2,9	<0,001
AUC insulina	5,7±2,9	4,9±2,7	6,6±2,9	0,03
Indice insulinogenico	1,0±0,9	1,4±1,2	0,7±0,3	0,002
Adiponectina (ng/ml)	1,4±1,0	1,8±1,2	1,1±0,8	0,02
Grasso viscerale (cm ²)	92,9±31,8	85,2±30,7	96,2±36,7	0,22
Grasso sottocutaneo (cm ²)	121,8±37,1	120,9±40,3	124,0±38,3	0,97

In tabella le differenze statisticamente significative sono indicate in rosso.

I soggetti NGT 1-h high mostravano una alterazione della secrezione insulinica, similmente a quanto riscontrato nei soggetti caucasici con la medesima condizione. Al contrario, nei pazienti giapponesi 1-h high non sono state riscontrate alterazioni della sensibilità insulinica, valutata tramite clamp iperinsulinemico euglicemico.

Lo studio, nonostante le dimensioni non ampie della popolazione esaminata, è interessante perché da un lato conferma l'utilità della valutazione della glicemia ad 1 ora dopo carico orale di glucosio nell'identificare soggetti a rischio di sviluppare DT₂, dall'altro sottolinea ancora una volta come il DT₂ sia una malattia con patogenesi estremamente complessa e come sia importante tenere presenti le differenze tra singoli individui e tra etnie, che non riguardano solamente la maggiore o minore predisposizione a sviluppare il diabete, ma anche i meccanismi fisiopatologici che conducono alla sua comparsa.

Nel novembre del 2018 il servizio denominato “Journal Club”, attivo già da qualche anno, si è rinnovato con l’ingresso di nuovi esperti delle 24 aree di interesse diabetologico che selezionano ogni giorno un articolo dalla letteratura scientifica da segnalare ai soci SID. In questa rubrica della Rivista vengono richiamati i commenti che maggiormente hanno suscitato l’attenzione dei lettori, per le diverse tematiche; in questo quarto numero dell’anno troverete quindi i commenti con il maggior numero di visualizzazioni per le ultime sei tematiche.

Nutrizione, lipidi e diabete

Uova, lipidi e rischio cardiovascolare: facciamo un po’ di chiarezza! - A cura di Roberta Lupoli

Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Mohan V, Lear S, Swaminathan S, Wielgosz A, Seron P, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Turbide G, Chifamba J, AlHabib KF, Mohammadifard N, Szuba A, Khatib R, Altuntas Y, Liu X, Iqbal R, Rosengren A, Yusuf R, Smuts M, Yusufali A, Li N, Diaz R, Yusoff K, Kaur M, Soman B, Ismail N, Gupta R, Dans A, Sheridan P, Teo K, Anand SS, Yusuf S. Association of egg intake with blood lipids, cardiovascular disease, and mortality in 177,000 people in 50 countries. *Am J Clin Nutr* 111(4): 795-803, 2020.

Link al commento del Journal Club: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/dislipidemia-e-diabete/2638-association-of-egg-intake-with-blood-lipids-cardiovascular-disease-and-mortality-in-177-000-people-in-50-countries>

Obesità e tessuto adiposo

Interventi fiscali sulle merendine per prevenire l’obesità? - A cura di Silvio Buscemi

Scheelbeek PFD, Cornelsen L, Marteau TM, Jebb SA, Smith RD. Potential impact on prevalence of obesity in the UK of a 20% price increase in high sugar snacks: modelling study. *BMJ* 366: 14786, 2019.

Link al commento del Journal Club: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/obesita-e-tessuto-adiposo/2586-potential-impact-on-prevalence-of-obesity-in-the-uk-of-a-20-price-increase-in-high-sugar-snacks-modelling-study>

Piede diabetico

La diabetologia italiana, un’eccellenza nel trattamento del piede diabetico - A cura di Valentina Izzo e Roberto Da Ros

Carinci F, Uccioli L, Massi Benedetti M, Klazinga NS. An in-depth assessment of diabetes-related lower extremity amputation rates 2000-2013 delivered by twenty-one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol* 57(3): 347-357, 2019.

Link al commento del Journal Club: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/piede-diabetico/2582-an-in-depth-assessment-of-diabetes-related-lower-extremity-amputation-rates-2000-2013-delivered-by-twenty-one-countries-for-the-data-collection-2015-of-the-organization-for-economic-cooperation-and-development-oecd>

Retinopatia

Memoria metabolica; memoria da elefante - A cura di Roberto Perilli, Paolo Fornengo e Massimo Porta per il Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari della SID

Liu Y, Li J, Ma J, Tong N. The Threshold of the Severity of Diabetic Retinopathy below Which Intensive Glycemic Control Is Beneficial in Diabetic Patients: Estimation Using Data from Large Randomized Clinical Trials. *Journal of Diabetes Research* 8765139, 2020.

Link al commento del Journal Club: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/retinopatia/2762-the-threshold-of-the-severity-of-diabetic-retinopathy-below-which-intensive-glycemic-control-is-beneficial-in-diabetic-patients-estimation-using-data-from-large-randomized-clinical-trials>

Terapia del diabete: dieta e farmaci

Protezione cardiovascolare: quale ruolo per la metformina? - A cura di Cristina Bianchi

Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 160: 108001, 2020.

Link al commento del Journal Club: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/terapia-del-diabete-dieta-e-farmaci/2619-cardiovascular-risk-following-metformin-treatment-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus-results-from-meta-analysis>

Trapianti e medicina rigenerativa

Due farmaci in sinergia inducono proliferazione delle beta cellule - A cura di Valeria Sordi e Margherita Occhipinti

Ackeifi C, Wang P, Karakose E, Manning Fox JE, González BJ, Liu H, Wilson J, Swartz E, Berrouet C, Li Y, Kumar K, MacDonald PE, Sanchez R, Thorens B, DeVita R, Homann D, Egli D, Scott DK, Garcia-Ocaña A, Stewart AF. GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human β cell regeneration. *Sci Transl Med* 2(530): eaaw9996, 2020.

Link al commento del Journal Club: <https://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/trapianti-medicina-rigenerativa/2650-glp-1-receptor-agonists-synergize-with-dyrk1a-inhibitors-to-potentiate-functional-human-cell-regeneration>

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Le vescicole extracellulari nella sindrome metabolica, possibili implicazioni diagnostiche e terapeutiche

Valerio Azzimato

Center for Infectious Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Svezia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004f>

Le vescicole extracellulari (EV) sono involucri lipidici di dimensioni inferiori al micron, generati e rilasciati da una cellula madre e successivamente assorbiti da una cellula accettrice. Acidi nucleici, lipidi, proteine e metaboliti sono solo esempi di ciò che le EV possono trasportare al loro interno, e per questa loro capacità svolgono un ruolo quali mediatori della comunicazione intercellulare e tra organi diversi. Nella sindrome metabolica, sia le concentrazioni plasmatiche che il “carga” molecolare delle vescicole possono subire cambiamenti; questo ha fatto ritenere che anche in questa condizione le vescicole possano avere un ruolo nella comunicazione intercellulare. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che le EV sono prodotte in tessuti coinvolti nella regolazione del metabolismo, quali tessuto adiposo, pancreas, muscolo e fegato, con possibili implicazioni nella regolazione metabolica sistemica.

L'articolo descriverà la relazione tra EV e alterazioni metaboliche, in particolare prenderà in considerazione quelle di derivazione piastrinica, endoteliale, adipocitaria e macrofagica, descriverà la relazione tra EV circolanti e obesità e le loro potenziali implicazioni diagnostiche e terapeutiche nella sindrome metabolica.

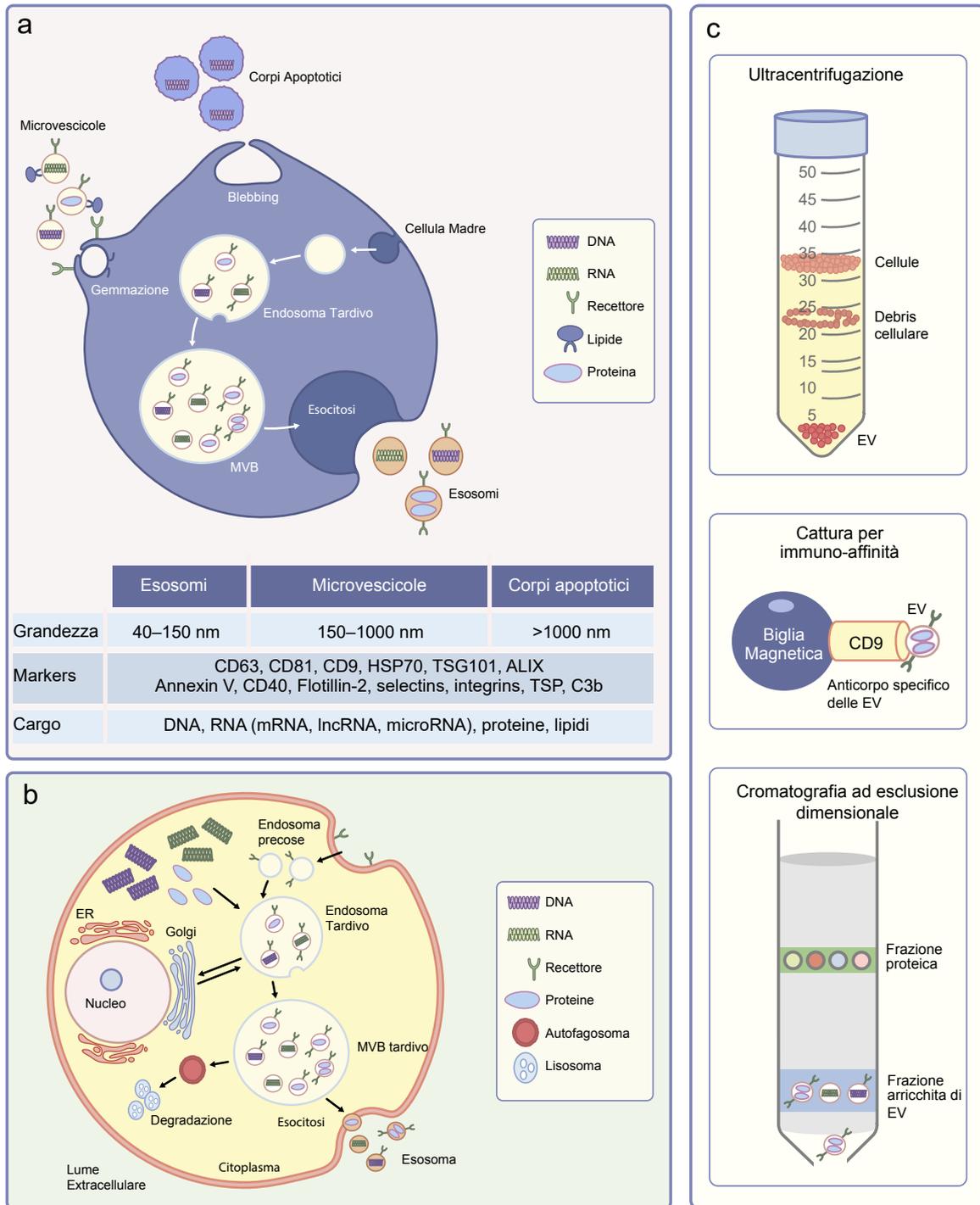
SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica è una condizione clinica caratterizzata da iperglicemia, dislipidemia, ipertensione, obesità e insulino-resistenza, e a tale condizione si associa un rischio elevato di sviluppare complicanze cardiovascolari, quali infarto del miocardio e ictus. Nella patogenesi della sindrome sono coinvolti diversi tessuti ed organi, che possono rilasciare segnali infiammatori e fattori umorali. Per la sua diagnosi, al momento, non si dispone di marcatori bioumorali specifici. Sebbene fattori presenti in circolo, quali citochine infiammatorie (IL-6, TNF- α , IL-10), lipoproteine ossidate a bassa densità, trigliceridi, leptina, ghrelina e adiponectina possano essere associati alla condizione di insulino-resistenza, all'adiposità viscerale e all'aterosclerosi, questi non sono marcatori specifici, e pertanto non utilizzabili ai fini diagnostici e prognostici (1). Al riguardo, un contributo potrebbe arrivare dallo studio delle vescicole extracellulari.

LE VESCICOLE EXTRACELLULARI

Le vescicole extracellulari (EV) sono costituite da involucri lipidici, in grado di trasportare al loro interno lipidi, proteine, acidi nucleici (DNA, mRNA, miRNA, lnc-RNA) e metaboliti. Esse sono importanti mediatori della comunicazione tra cellule dello stesso tipo (come le cellule endoteliali, gli epatociti, le cellule immunitarie o pancreatiche), ma anche

Figura 1 ♦ Lo stato dell'arte sulle vescicole extracellulari: dalla loro biogenesi ai metodi di isolamento e caratterizzazione



a) Rappresentazione schematica delle origini cellulari delle sottopopolazioni di EV, classificazione basata sulle dimensioni e marcatori associati. I corpi apoptotici si formano in seguito a morte cellulare, da evaginazioni della membrana plasmatica. Le microvescicole si formano per gemmazione dalla membrana plasmatica. Gli esosomi derivano dai corpi multivescicolari citosolici, che fondendosi con la membrana plasmatica ne determinano il rilascio. (b) Fasi della biogenesi degli esosomi. L'invaginazione di membrane endosomiali porta alla formazione di endosomi. Gli endosomi tardivi maturano nei corpi multivescicolari citosolici (MVB), questi possono essere destinati alla degradazione, oppure possono fondersi con la membrana plasmatica e portare al rilascio degli esosomi. (c) Tecniche più comunemente usate per l'isolamento delle EV dai fluidi biologici: ultracentrifugazione, cattura per immuno-affinità e cromatografia ad esclusione dimensionale

tra tipi cellulari di organi diversi, attraverso la loro liberazione nel circolo periferico e successiva acquisizione da parte delle cellule bersaglio (2-3). La capacità di trasportare molecole (RNA, DNA e lipidi) della cellula di origine conferisce loro una certa specificità. Per questo, le EV potrebbero essere potenzialmente usate come biomarcatori per la diagnosi e il trattamento di diverse malattie, tra cui quelle metaboliche (4-7). Con il termine EV si intendono sottopopolazioni di vescicole biologiche aventi una biogenesi diversa. Esse possono infatti formarsi per un processo di invaginazione (o gemmazione interna) da parte di membrane endosomiali, che porta alla formazione di vescicole intraluminari che a loro volta formano i “corpi multivescicolari citosolici” (multivesicular bodies - MVB). La fusione dei MVB con la membrana plasmatica della cellula madre porta al rilascio dei cosiddetti “esosomi” (delle dimensioni di 40-150 nm). Le “microvescicole” (150-1000 nm) invece si generano in seguito a zeiosi diretta delle EV dalla membrana plasmatica; infine, processi di morte cellulare sono responsabili del rilascio dei “corpi apoptotici” più grandi (>1000 nm) (Fig. 1). Esosomi, microvescicole e corpi apoptotici differiscono per le dimensioni, il contenuto delle proteine trasportate, e le modalità di isolamento. Le proteine associate alle vescicole sono rappresentate per lo più da tetraspanine (CD63, CD81, CD9), la proteina ALIX (ALG-2-interacting protein X), la proteina TSG101 (codificata dal gene di suscettibilità tumorale 101, TSG101), la proteina chaperone HSP70 (Heat Shock Protein 70) ed infine l’annexina-V. Il contenuto proteico varia a seconda del tipo di cellule o tessuti di origine, benché tra le varie sottopopolazioni ci possa essere una certa condivisione delle proteine trasportate (8) (Fig. 1). Il contenuto proteico talora può avere un ruolo nella internalizzazione delle EV da parte delle cellule riceventi, come avviene in seguito ad interazione tra le proteine ICAM-1 e VCAM-1, con i rispettivi recettori, LFA-1 e VLA-4, sulle cellule riceventi (2, 9). L’internalizzazione può avvenire mediante endocitosi (regolata da clatrine, caveoline e/o lipidi), fagocitosi o micropinocitosi. Le vescicole possono inoltre subire, a livello della superficie cellulare, una degradazione da parte delle metallo-proteasi della matrice; in questo caso proteine, RNA e/o lipidi vengono rilasciati, ma possono comunque modulare il segnale intracellulare legandosi a specifici recettori di superficie. Le EV possono essere isolate da plasma, urina, liquido cerebrospinale e linfa. Il metodo più comunemente usato è l’ultracentrifugazione, tecnica facilmente accessibile ed economica. Tuttavia la tecnica presenta dei limiti, infatti assieme alle vescicole vengono isolate anche proteine solubili (citochine, chemochine, fattori di crescita) e lipoproteine; pertanto, per ridurre il livello di contaminazione, si rende necessario il successivo lavaggio delle EV. Inoltre, le elevate velocità raggiunte durante l’ultracentrifugazione possono alterare la morfologia delle EV e influenzare la loro attività biologica. Un’altra tecnica che può essere utilizzata è la “cattura per immuno-affinità”, questa tecnica si basa sull’utilizzo di anticorpi coniugati a sfere magnetiche diretti contro proteine normalmente presenti nelle vescicole (CD63, CD81 e CD9). È una tecnica particolarmente utile, data la velocità di esecuzione, per la processazione di campioni clinici, ma è orientata all’isolamento di EV che esprimono principalmente le tetraspanine (10). Inoltre, la cattura per immuno-affinità, basandosi sul legame fisico tra EV e sfere magnetiche, limita numerosi esperimenti a valle dell’isolamento, come la loro caratterizzazione funzionale o studi *in vivo*. L’isolamento mediante “cromatografia ad esclusione dimensionale (size exclusion chromatography - SEC)” consente di escludere dal pool di EV isolate le proteine solubili. Tuttavia, la tecnica non elimina la contaminazione da lipoproteine ed i campioni di EV spesso necessitano di un’ulteriore concentrazione prima di poter essere ulteriormente analizzati, ad esempio mediante tecniche di proteomica (11). Dopo l’isolamento, la specificità e la purezza possono essere verificate controllando il contenuto delle proteine ad esse associate (tetraspanine, TSG101, ALIX), o in alternativa, mediante la valutazione morfologica, tramite la microscopia elettronica a trasmissione. Nella tabella 1 sono riportati i differenti metodi di isolamento, i loro principi, vantaggi e limiti.

LE EV COME BIOMARCATORI DI MALATTIE METABOLICHE

Diversi studi hanno riconosciuto alle EV un ruolo quali biomarcatori di malattie metaboliche. Le EV sono state isolate dal plasma e urine di pazienti, e la loro analisi ha dimostrato la possibilità di utilizzare i miRNA ad esse associati quali strumenti diagnostici in individui affetti da malattie sia metaboliche (12-13, 4, 14) che cardiovascolari (15-16). Una recente meta-analisi di Li et al. (17), su 48 studi indipendenti, ha riportato che i livelli di EV in circolo, di origine pia-

Tabella 1 ♦ **Metodi di isolamento: principi, vantaggi e limiti**

METODO	PRINCIPIO	VANTAGGI	LIMITI
Ultracentrifugazione	Separazione in base a densità, dimensione e forma	Semplice, economica, riproducibile	Laboriosa, può alterare morfologia e attività biologica delle EV
Cattura per immuno-affinità	Immunoprecipitazione mediante uso di anticorpi legati a biglie magnetiche	Veloce, adatta per la processazione di campioni clinici	Orientata all'isolamento di EV che esprimono tetraspanine
Cromatografia ad esclusione dimensionale	Separazione in base alle dimensioni	Economica, riproducibile, resa e purezza elevate	Laboriosa, necessaria successiva concentrazione del campione

strinica, endoteliale e monocitaria, erano significativamente aumentati in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 rispetto ai controlli non diabetici (17-18). A supporto della relazione tra EV e alterazioni metaboliche, una correlazione positiva è stata riscontrata tra numero di EV circolanti, e pressione arteriosa sistolica e diastolica, indice di massa corporea (IMC), l'indice di insulino-resistenza (HOMA-IR) e di funzionalità beta cellulare (HOMA-B) (5), parametri questi spesso alterati nella sindrome metabolica. Lo studio ha inoltre rilevato livelli plasmatici di EV più elevati negli uomini rispetto alle donne, con o senza fattori di rischio metabolico, e livelli più elevati in individui che presentavano una alterata tolleranza al glucosio rispetto ai soggetti normo-tolleranti. Ancora, in soggetti obesi i livelli di EV circolanti sono stati trovati significativamente più elevati rispetto ai controlli, ed una loro riduzione è stata osservata in seguito a dieta a basso contenuto energetico, dieta associata ad esercizio fisico ed infine a perdita di peso conseguente a gastrectomia (19). Nell'ambito della sindrome metabolica, le EV maggiormente studiate sono quelle derivate dalle piastrine, endotelio, adipociti e monociti.

EV DERIVATE DALLE PIASTRINE

Le EV piastrino-derivate sono caratterizzate dal contenuto di CD41, CD42b e fosfatidilserina, esse sono state implicate in processi come la riduzione del rischio metabolico e cardiovascolare sostenuto dall'esercizio fisico (20-21), la risoluzione di lesioni acute (22) e il diabete (23). Nonostante le EV di derivazione piastrinica siano considerate la fonte più abbondante di EV plasmatiche, la loro esatta percentuale nel pool totale non è chiara, con cifre che variano dal 50 al 90% (22). Queste EV vengono rilasciate in circolo con meccanismo Ca^{2+} -dipendente, tramite il rimodellamento del citoscheletro di actina (24). Uno studio ha rilevato che i livelli in circolo di EV di derivazione piastrinica sono aumentati nella condizione di obesità e non sembrano essere influenzati dalla co-presenza della sindrome metabolica (25). Pertanto, ulteriori studi sarebbero necessari per valutare se i fattori caratterizzanti la sindrome metabolica (disfunzione endoteliale, ipertensione e/o dislipidemia) siano in grado o meno di modificare le caratteristiche delle EV di origine piastrinica. Questo consentirebbe lo sviluppo di test diagnostici e di terapie mirate. È utile peraltro ricordare che farmaci usati nella prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare sono in grado di influenzare il numero e la composizione delle EV piastrino-derivate (26). In particolare, è stato visto che farmaci che agiscono sul metabolismo del calcio possono alterarne la biogenesi.

EV DI DERIVAZIONE ADIPOCITICA

Il tessuto adiposo costituisce una importante fonte di produzione e rilascio di EV. Alcuni studi basati sul knock-out specifico dell'enzima Dicer, responsabile del processamento dei miRNA, nel tessuto adiposo (AdicerKO) hanno evidenziato come tale tessuto sia una delle principali fonti di miRNA circolanti con gli esosomi (27). A conferma di ciò, anche studi basati su biopsie da pazienti affetti da lipodistrofia hanno rilevato una correlazione tra miRNA esosomiali e tessuto grasso (28). Inoltre, l'ipertrofia degli adipociti, associata ad un aumentato rischio di sviluppare il diabete di

tipo 2 (29), è stata associata ad un'aumentata produzione e rilascio delle EV, in questo caso caratterizzate dall'espressione di perilipina A (30-31). In accordo con questi studi, è stato dimostrato che i livelli di EV circolanti derivate da adipociti, aumentati sia in modelli murini che in pazienti obesi, diminuiscono invece in seguito a restrizione energetica o a chirurgia bariatrica (31-32). Lo studio condotto da Hubal e collaboratori ha inoltre identificato ben 55 miRNA esosomiali derivati dagli adipociti, caratterizzati da una differente espressione in individui obesi rispetto ai normopeso. Tale studio suggerisce che lo stato di obesità determina non solo un aumento dei livelli delle EV in circolo, ma influenza anche il carico molecolare al loro interno (32). Sebbene non si conoscano in dettaglio i meccanismi che regolano nel tessuto adiposo la produzione di EV nella condizione di obesità, si ritiene che il sistema adiponectina/T-caderina giochi un ruolo nella biogenesi e secrezione (33).

Studi, che hanno valutato il ruolo delle EV nella regolazione del metabolismo sistemico, hanno identificato in quelle di derivazione adipocitica i mediatori leganti adiposità e insulino-resistenza nei tessuti periferici, quali il fegato (27, 34). Le EV possono inoltre agire da messaggeri tra gli adipociti e le altre cellule del tessuto adiposo. Ad esempio, possono attrarre cellule monocitarie, contribuendo all'infiammazione del tessuto adiposo, osservata in modelli animali, ma anche uomini, obesi e insulino-resistenti (30, 35). È stato inoltre osservato che le EV possono migrare dalle cellule endoteliali del tessuto adiposo agli adipociti, e viceversa (36), questi spostamenti sono condizionati dallo stato nutrizionale e dalla condizione di obesità. Mentre l'effetto delle EV derivate dal tessuto adiposo sul metabolismo sembrano dipendere dal contesto fisiologico, le EV isolate da cellule staminali del tessuto adiposo potrebbero invece avere un effetto positivo sull'insulino-sensibilità, svolgendo una azione antiinfiammatoria e inducendo il "browning" del tessuto (37). Gli studi depongono per un ruolo delle EV di derivazione adipocitica nelle interazioni tra tessuto adiposo e organi distali, in condizioni fisiologiche e nelle malattie metaboliche.

EV DERIVATE DAI MACROFAGI DEL TESSUTO ADIPOSO

Le condizioni di obesità e di insulino-resistenza sono associate all'accumulo di macrofagi nel tessuto adiposo (38). In letteratura ci sono molti studi che descrivono l'effetto dannoso dei macrofagi del tessuto adiposo (ATM) sulla regolazione del metabolismo corporeo (39), in particolare, l'eccessiva produzione di citochine infiammatorie è in grado di inibire la normale risposta all'insulina. A questo si aggiungono le informazioni ottenute da studi recenti, che hanno rilevato un ruolo delle EV derivate da ATM nella regolazione sia delle funzioni del tessuto adiposo che della sua sensibilità all'insulina (40). In modelli murini di obesità, gli ATM rilasciano esosomi contenenti miRNA che, se iniettati in topi magri, causano intolleranza al glucosio e insulino-resistenza. Al contrario, le EV ottenute da topi magri migliorano la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina quando somministrate a topi obesi. Il miRNA-155, uno dei miRNA più espressi dalle EV derivate da ATM di soggetti obesi, è in grado di regolare l'omeostasi del tessuto adiposo attraverso il silenziamento diretto dei suoi geni bersaglio, tra cui quelli codificanti le proteine PPAR γ e CEBP β (41). Il miR-155 è prodotto in larga parte dai macrofagi pro-infiammatori (M1) (42). Le EV derivate da macrofagi M1 influenzano negativamente la trasduzione del segnale insulinico mediante l'attivazione di NF-kB, mentre quelle derivate da macrofagi di tipo M2 migliorano la captazione del glucosio da parte degli adipociti (43). Questi studi evidenziano non solo l'importanza dei macrofagi come fonte di vescicole, ma suggeriscono anche che gli ATM, a seconda del fenotipo, producono EV aventi effetti diversi, verosimilmente sostenuti dal diverso tipo di "carga" al loro interno.

EV DI ORIGINE ENDOTELIALE

La disfunzione endoteliale è una anomalia vascolare che compare precocemente nelle condizioni di insulino-resistenza, ed è riscontrabile anche nella sindrome metabolica. Le cellule endoteliali, interfacciandosi con i segnali di microambienti tissutali, possono fare da tramite con il circolo, e, a seconda delle condizioni, attrarre *in loco* cellule del sistema immunitario. In soggetti affetti da pre-diabete e diabete sono state identificate in circolo EV di origine endoteliale caratterizzate dalla presenza dei marcatori CD62E e VCAM-1, mentre l'espressione di miRNA-126-3p risultava ridotta

rispetto a quanto osservato nei controlli (44). D'altra parte i livelli circolanti di miRNA-126 e miRNA-26a sono risultati ridotti in pazienti affetti da diabete, come pure è stata trovata ridotta la loro espressione nelle cellule endoteliali nella condizione di iperglicemia (45-46). Per quanto riguarda gli effetti delle alte concentrazioni di glucosio sulla produzione e caratteristiche delle EV da parte delle cellule endoteliali, i dati non sono univoci. Uno studio ha descritto che l'esposizione delle cellule endoteliali ad elevate concentrazioni di glucosio non modifica né la produzione, né la composizione delle vescicole (47). Altri studi hanno invece rilevato che l'esposizione delle cellule endoteliali ad elevate concentrazioni di glucosio comporta un aumento della produzione di vescicole che presentavano caratteristiche molecolari pro-ossidanti, in particolare risultavano arricchite di trombospondina-1 (48) e presentavano proteine associate al processo aterosclerotico e alla malattia di Alzheimer (49), facendo ritenere che le alterazioni metaboliche possano influire sulla biogenesi e composizione delle vescicole.

EV DERIVATE DAL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale può produrre EV (50) che influenzano la sensibilità all'insulina causando l'alterazione del metabolismo del glucosio a livello del muscolo scheletrico (51). Inoltre, può avere un impatto negativo sui geni regolanti i ritmi circadiani, con conseguente alterazione della funzione metabolica, a cui contribuisce anche l'insorgenza di uno stato infiammatorio sistemico (52). Nonostante sia stata riscontrata un'alterazione del microbioma intestinale in individui affetti da sindrome metabolica, resta ancora incerta la misura con cui il microbiota possa contribuire alla patogenesi della condizione attraverso l'azione delle EV. Le EV derivate dalla dieta possono alterare il microbioma intestinale: ad esempio gli esosomi presenti nel latte bovino influenzano in modo significativo alcune popolazioni batteriche come le Lachnospiraceae, le Ruminococcaceae e le Verrucomicrobiaceae in specie non bovine (53-54). Inoltre, sono in grado di alterare il metabolismo degli aminoacidi nel fegato (55). Queste EV derivate dalla dieta possono lavorare in sinergia con quelle rilasciate dai batteri promuovendo la patogenesi della sindrome metabolica. Per questo le EV di derivazione fecale potrebbero costituire dei biomarcatori utili per l'identificazione di eventuali alterazioni dell'omeostasi metabolica. Al riguardo, studi sono necessari per identificare con precisione le popolazioni di batteri intestinali in grado di produrre e rilasciare EV con effetti sull'omeostasi metabolica, mediante un'alterazione della digestione e/o dell'assorbimento dei nutrienti.

INFLUENZA SULLE EV DEI FARMACI USATI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME METABOLICA

I pazienti con sindrome metabolica sono spesso trattati con statine, farmaci antipertensivi, metformina, allopurinolo. Attualmente ci sono poche informazioni sull'effetto di questi farmaci sulla produzione e rilascio di EV da parte di diversi organi e specificatamente da parete del microbioma intestinale dell'ospite. Determinare se la biogenesi delle EV e il loro carico possa essere modificato dal trattamento farmacologico, renderebbe le EV una possibile piattaforma per il monitoraggio della malattia.

TRIAL CLINICI BASATI SULLE EV, IN CORSO E COMPLETATI

Data l'importanza delle EV nella regolazione dell'omeostasi cellulare in condizioni fisiologiche e patologiche, non sorprende che studi clinici abbiano valutato o si propongono di valutare il possibile utilizzo delle EV per la diagnosi e/o il trattamento di diverse malattie, tra cui diabete, tumori, infezioni e malattie associate all'infiammazione o autoimmuni (56-59). Attualmente, ci sono diciotto studi clinici relativi al diabete registrati (Tab. 2), consultabili sul portale <http://clinicaltrials.gov>, utilizzando come parole chiave "diabetes", "exosome", "extracellular vesicle" o "microvesicle". Per le proprietà delle EV di trasportare mRNA, miRNA, lipidi e proteine al loro interno, la maggior parte di questi studi clinici ha utilizzato o utilizzerà le EV come biomarcatori per la diagnosi clinica e il monitoraggio della progressione della malattia in seguito a trattamenti farmacologici (Tab. 2, studi clinici 1-17). Nello studio condotto da Nassar

Tabella 2 ♦ Trial clinici valutanti il ruolo delle EV nell'ambito del diabete

	ISTITUZIONE	NUMERO REGISTRAZIONE	TITOLO TRIAL	PATOLOGIA STUDIATA	STATUS	ORIGINE DELLE EV
1	Euskal Herriko Unibertsitatea	NCT03027726	Prevenzione del diabete in bambini pre-adolescenti sovrappeso/obesi	T2D	Completato	Sangue
2	Università della Campania	NCT00815399	Pioglitazione verso Metformina nel diabete mellito di tipo 2	T2D	Completato	Sangue
3	Tan Tock Seng Hospital	NCT01741181	Integrazione di Vitamina D in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2	T2D	Completato	Sangue
4	University of Hull	NCT03102801	Identificazione di biomarcatori di ipoglicemia in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2	T2D	Completato	Sangue
5	Ruhr University of Bochum	NCT02800668	Effetti metabolici del bypass duodeno-digiunale per il diabete mellito di tipo 2	T2D	Completato	Sangue
6	University Hospital, Clermont-Ferrand	NCT02359461	Valutazione degli effetti causati dello Stendo3 sulla funzione vascolare di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2	T2D	Completato	Sangue
7	Kanazawa University	NCT02649465	Inibitore di SGLT2 vs Sulfonilurea nel diabete mellito di tipo 2 con NAFLD	T2D	Reclutamento	Sangue
8	Shanghai General Hospital	NCT03264976	Ruolo dei miRNA esosomiali isolati da siero nella retinopatia diabetica	T2D	Non iniziato	Sangue
9	George Washington University	NCT03660683	Effetti di Saxagliptin e Dapagliflozin sulle cellule progenitrici endoteliali in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2	T2D	Reclutamento	Urine
10	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	NCT02768935	Fenotipo dei macrofagi in pazienti diabetici di tipo 2 dopo infarto miocardico e potenziale ruolo dei miRNA secreti	T2D	Reclutamento	Sangue
11	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	NCT03634098	Identificazione e validazione di biomarcatori non invasivi di diagnosi e severità di NASH in diabetici di tipo 2	T2D	Reclutamento	Sangue
12	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre	NCT03106246	Vescicole extracellulari circolanti rilasciate dalle Isole di Langerhans	T1D, T2D	Reclutamento	Sangue
13	Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète	NCT00934336	Importanza di un controllo ottimizzato della glicemia post-prandiale in pazienti affetti da diabete di tipo 1 allo scopo di prevenire lo stress ossidativo	T1D	Completato	Sangue

	ISTITUZIONE	NUMERO REGISTRAZIONE	TITOLO TRIAL	PATOLOGIA STUDIATA	STATUS	ORIGINE DELLE EV
14	Karolinska Institutet	NCT01497912	Effetti del trattamento con Atorvastatina sull'emostasi e sulla microcircolazione cutanea in pazienti affetti da diabete di tipo 1	T1D	Completato	Sangue
15	Translational Research Institute for Metabolism and Diabetes, Florida	NCT03971955	Caratterizzazione del diabete autoimmune ad insorgenza nell'adulto	T1D	Reclutamento	Sangue
16	Mayo Clinic	NCT03392441	Effetto della deprivazione di insulina sulla struttura e funzione cervello in soggetti affetti da diabete di tipo 1	T1D	Reclutamento	Sangue
17	Translational Research Institute for Metabolism and Diabetes, Florida	NCT04164966	Sviluppo di nuovi biomarkatori per la diagnosi precoce del diabete di tipo 1	T1D	Reclutamento	Sangue
18	General Committee of Teaching Hospitals and Institutes, Egypt	NCT02138331	Effetto della terapia con microvescicole ed esosomi sulla massa delle beta cellule nel diabete mellito di tipo 1	T1D	N/A	MSC

e collaboratori (60), EV derivate da cellule staminali mesenchimali (MSC) sono state somministrate, tramite iniezione intra-arteriosa, a 20 pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) al III e IV stadio, 10 dei pazienti trattati erano affetti da diabete mellito. La somministrazione di EV ha migliorato significativamente la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e la funzione renale complessiva (60). Lo stesso gruppo ha proposto uno studio clinico (NCT02138331, Tab. 2, studio clinico 18) per trattare il diabete di tipo 1 utilizzando EV derivate da MSC. Sono, inoltre, in corso studi clinici che utilizzano EV per trattare altre malattie associate a infiammazione o disfunzione immunitaria. In questo contesto, le EV derivate da MSC sembrano mostrare un promettente potenziale terapeutico, dato il loro carico caratterizzato da numerosi fattori secreti dalle MSC come citochine, chemochine e fattori antinfiammatori (57).

CONCLUSIONI

Diverse condizioni associate alla sindrome metabolica sono caratterizzate da alterazioni quantitative e qualitative a carico delle EV. Tuttavia, gli studi fin qui fatti non hanno consentito di individuare una sottopolazione o un tipo specifici a cui possa essere riconosciuta la caratteristica di biomarcatore della sindrome. Biomarcatore che potrebbe avere un ruolo di semplice spettatore, e come tale poter essere utilizzato a scopo diagnostico e prognostico, o un ruolo patogenetico più impattante per il quale terapie mirate, atte a contrastare l'attivazione del segnale in cellule bersaglio, potrebbe portare a dei risvolti di trattamento importanti.

Finora gli studi sulle EV coinvolte nei disordini del metabolismo si sono incentrati principalmente sul loro contenuto in miRNA o sul contenuto proteico, pochi sforzi sono stati fatti per esplorare combinazioni di RNA/proteine presenti nelle EV. Una più precisa fenotipizzazione consentirebbe una migliore comprensione della loro biogenesi (cellule o tessuti da cui originano), della loro funzione, e quindi delle possibili implicazioni patogenetiche. Al riguardo, approcci “-omici” combinati potrebbero fornire informazioni preziose e potrebbero portare all'identificazione di nuove strategie terapeutiche di trattamento nella condizione di sindrome metabolica.

BIBLIOGRAFIA

1. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* 13: 25-38, 2016.

2. Akbar N, Digby JE, Cahill TJ, et al. Endothelium-derived extracellular vesicles promote splenic monocyte mobilization in myocardial infarction. *JCI Insight* 2: e93344, 2017.
3. Couch Y, Akbar N, Roodselaar J, et al. Circulating endothelial cell-derived extracellular vesicles mediate the acute phase response and sickness behaviour associated with CNS inflammation. *Sci Rep* 7: 9574, 2017.
4. Martínez MC, Andriantsitohaina R. Extracellular Vesicles in Metabolic Syndrome. *Circ Res* 120: 1674-1686, 2017.
5. Kobayashi Y, Eguchi A, Tempaku M, et al. Circulating extracellular vesicles are associated with lipid and insulin metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 315: E574-E582, 2018.
6. Javeed N. Shedding Perspective on Extracellular Vesicle Biology in Diabetes and Associated Metabolic Syndromes. *Endocrinology* 160: 399-408, 2019.
7. Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, Davidson SM. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease. *J Endocrinol* 228: R57-71, 2016.
8. Ramirez MI, Amorim MG, Gadelha C, et al. Technical challenges of working with extracellular vesicles. *Nanoscale* 10: 881-906, 2018.
9. Lee HM, Choi EJ, Kim JH, et al. A membranous form of ICAM-1 on exosomes efficiently blocks leukocyte adhesion to activated endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 397: 251-256, 2010.
10. Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: E968-977, 2016.
11. Couch Y, Akbar N, Davis S, et al. Inflammatory Stroke Extracellular Vesicles Induce Macrophage Activation. *Stroke* 48: 2292-2296, 2017.
12. Pomatto MAC, Cai C, Deregibus MC, et al. Noncoding RNAs Carried by Extracellular Vesicles in Endocrine Diseases. *Int J Endocrinol* 2018: 4302096, 2018.
13. O'Neill S, Bohl M, Gregersen S et al. Blood-Based Biomarkers for Metabolic Syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 27: 363-374, 2016.
14. Freeman DW, Noren Hooten N, Eitan E, et al. Altered Extracellular Vesicle Concentration, Cargo and Function in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 67: 2377-2388, 2018.
15. Delić D, Eisele C, Schmid R, et al. Urinary Exosomal miRNA Signature in Type II Diabetic Nephropathy Patients. *PLoS One* 11: e0150154, 2016.
16. La Marca V, Fierabracci A. Insights into the Diagnostic Potential of Extracellular Vesicles and Their miRNA Signature from Liquid Biopsy as Early Biomarkers of Diabetic Micro/Macrovascular Complications. *Int J Mol Sci* 18: 1974, 2017.
17. Li S, Wei J, Zhang C, et al. Cell-Derived Microparticles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 39: 2439-2450, 2016.
18. Berezin AE, Kremzer AA, Berezina TA, Martovitskaya YV. The pattern of circulating microparticles in patients with diabetes mellitus with asymptomatic atherosclerosis. *Acta Clin Belg* 71: 38-45, 2016.
19. Pardo F, Villalobos-Labra R, Sobrevia B, et al. Extracellular vesicles in obesity and diabetes mellitus. *Mol Aspects Med* 60: 81-91, 2018.
20. Eichner NZM, Erdbrügger U, Malin SK Extracellular Vesicles: A Novel Target for Exercise-Mediated Reductions in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Risk. *J Diabetes Res*: 7807245, 2018.
21. Eichner NZM, Gilbertson NM, Gaitan JM, et al. Low cardiorespiratory fitness is associated with higher extracellular vesicle counts in obese adults. *Physiol Rep* 6: e13701, 2018.
22. Balaphas A, Meyer J, Sadoul K, et al. Platelets and Platelet-Derived Extracellular Vesicles in Liver Physiology and Disease. *Hepatol Commun* 3: 855-866, 2019.
23. Randriamboavonjy V, Fleming I. Platelet function and signaling in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 10: 532-538, 2012.
24. Cauwenberghs S, Feijge MAH, Harper AGS, et al. Shedding of procoagulant microparticles from unstimulated platelets by integrin-mediated destabilization of actin cytoskeleton. *FEBS Lett* 580: 5313-5320, 2006.

25. Stepanian A, Bourguignat L, Hennou S, et al. Microparticle increase in severe obesity: Not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obesity* 21: 2236-2243, 2013.
26. Rosińska J, Łukasik M, Kozubski W. The Impact of Vascular Disease Treatment on Platelet-Derived Microvesicles. *Cardiovasc Drugs Ther* 31: 627-644, 2017.
27. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature* 542: 450-455, 2017.
28. Marcelo A Mori MA, Thomou T, Boucher J, et al. Altered miRNA processing disrupts brown/white adipocyte determination and associates with lipodystrophy. *J Clin Invest* 124: 3339-3351, 2014.
29. Acosta JR, Douagi I, Andersson DP, et al. Increased fat cell size: a major phenotype of subcutaneous white adipose tissue in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* 59: 560-570, 2016.
30. Eguchi A, Mulya A, Lazic M, et al. Microparticles Release by Adipocytes Act as “Find-Me” Signals to Promote Macrophage Migration. *PLoS One* 10: e0123110, 2015.
31. Eguchi A, Lazic M, Armando AM, et al. Circulating adipocyte-derived extracellular vesicles are novel markers of metabolic stress. *J Mol Med (Berl)* 94: 1241-1253, 2016.
32. Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC, et al. Circulating adipocyte-derived exosomal MicroRNAs associated with decreased insulin resistance after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)* 25: 102-110, 2017.
33. Obata Y, Kita S, Koyama Y, et al. (2018) Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release. *JCI Insight* 3: e99680, 2018.
34. Koeck ES, Iordanskaia T, Sevilla S, et al. Adipocyte exosomes induce transforming growth factor beta pathway dysregulation in hepatocytes: a novel paradigm for obesity-related liver disease. *J Surg Res* 192: 268-275, 2014.
35. Wadey RM, Connolly KD, Mathew D, et al. Inflammatory adipocyte-derived extracellular vesicles promote leukocyte attachment to vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 283: 19-27, 2019.
36. Crewe C, Joffin N, Rutkowski JM, et al. An Endothelial-to-Adipocyte Extracellular Vesicle Axis Governed by Metabolic State. *Cell* 175: 695-708.e13, 2018.
37. Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells Attenuate Adipose Inflammation and Obesity Through Polarizing M2 Macrophages and Beiging in White Adipose Tissue. *Diabetes* 67: 235-247, 2018.
38. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab* 19: 162-171, 2014.
39. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 155: 407-417, 2018.
40. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity. *Cell* 171: 372-384.e12, 2017.
41. Chen Y, Siegel F, Kipschull S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit. *Nat Commun* 4: 1769, 2013.
42. Ortega FJ, Moreno M, Mercader JM, et al. Inflammation triggers specific microRNA profiles in human adipocytes and macrophages and in their supernatants. *Clin Epigenetics* 7: 49, 2015.
43. Zhang Y, Shi L, Mei H, et al. Inflamed macrophage microvesicles induce insulin resistance in human adipocytes. *Nutr Metab (Lond)* 12: 21, 2015.
44. Giannella A, Radu CM, Franco L, et al. Circulating levels and characterization of microparticles in patients with different degrees of glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol* 16: 118, 2017.
45. Jansen F, Wang H, Przybilla D, et al. Vascular endothelial microparticles-incorporated microRNAs are altered in patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 15: 49, 2016.
46. Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial Microparticle-Mediated Transfer of MicroRNA-126 Promotes Vascular Endothelial Cell Repair via SPRED1 and is Abrogated in Glucose-Damaged Endothelial Microparticles. *Circulation* 128: 2026-2038, 2013.
47. de Jong OG, Verhaar MC, Chen Y, et al. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles* Apr 16; 1, 2012.

48. Turner M, Reid L, Munkonda M, Burger D. Effect of high glucose exposure on endothelial microparticle formation and composition. *J Hypertens* 34(Suppl 1): e48, 2016.
49. Zu L, Niu C, Li J, et al. Proteomic research of high-glucose-activated endothelial microparticles and related proteins to Alzheimer's disease. *Diab Vasc Dis Res* 12: 467-470, 2015.
50. Ahmadi Badi S, Moshiri A, Fateh A, et al. Microbiota-Derived Extracellular Vesicles as New Systemic Regulators. *Front Microbiol* 8: 1610, 2017.
51. Choi Y, Kwon Y, Kim D-K, et al. Gut microbe-derived extracellular vesicles induce insulin resistance, thereby impairing glucose metabolism in skeletal muscle. *Sci Rep* 5: 15878, 2015.
52. Khalyfa A, Poroyko VA, Qiao Z, et al. Exosomes and Metabolic Function in Mice Exposed to Alternating Dark-Light Cycles Mimicking Night Shift Work Schedules. *Frontiers in physiology* 8(882). 10.3389/fphys.2017.00882.
53. Zhou F, Paz HA, Sadri M, et al. Dietary Bovine Milk Exosomes Elicit Changes in Microbial Communities in C57BL/6 Mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 317: G618-G624, 2019.
54. Teng Y, Ren Y, Sayed M, et al. Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe* 24: 637-652, 2018.
55. Leiferman A, Shu J, Grove R, et al. A diet defined by its content of bovine milk exosomes and their RNA cargos has moderate effects on gene expression, amino acid profiles and grip strength in skeletal muscle in C57BL/6 mice. *J Nutr Biochem* 59: 123-128, 2018.
56. Fierabracci A, Del Fattore A, Luciano R. et al. Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: The role of microvesicles. *Cell Transplant* 24: 133-149, 2015.
57. Eleuteri S, Fierabracci A. Insights into the Secretome of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Applications. *Int J Mol Sci* 20: 4597, 2019.
58. Garcia-Contreras M, Brooks RW, Boccuzzi L, et al. Exosomes as biomarkers and therapeutic tools for type 1 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21: 2940-2956, 2017.
59. Lener T, Gimona M, Aigner L, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials—an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles* 4: 30087, 2015.
60. Nassar W, El-Ansary M, Sabry D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomater Res* 20: 21, 2016.

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

Nuove tecnologie e management della Sindrome del Piede Diabetico (SPD): un link accelerato dalla pandemia Covid-19

Anna Tedeschi, Roberto Anichini

UOS Diabetologia Area Pistoiese, Centro Aziendale
"Podopatologia Diabetica" USL Centro ToscanaDOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004g>

Ogni anno sono sottoposti ad amputazione 7 mila pazienti italiani (il 40% di questi va incontro ad un'amputazione maggiore dell'arto inferiore (1). Il cosiddetto "piede diabetico" (ulcera del piede) ha un alto impatto epidemiologico; colpisce infatti il 5% dei pazienti diabetici (circa 300 mila italiani) e determina un consumo di risorse pari al 25% circa della spesa complessiva per l'assistenza in campo diabetologico. Il piede diabetico rappresenta inoltre il 2-3% di tutti i ricoveri per diabete. La qualità di vita del paziente con ulcera del piede risulta gravemente compromessa per i lunghi tempi di guarigione e per la necessità di una continua sorveglianza in prevenzione secondaria. La riepitelizzazione dell'ulcera infatti non rappresenta la risoluzione della malattia, ma solo la remissione del quadro clinico che, se non adeguatamente monitorato, può recidivare in oltre il 40% dei pazienti (2). La comparsa di un'ulcera in un paziente diabetico ne condiziona in maniera importante la sopravvivenza a 5 anni, soprattutto legata alla mortalità cardiovascolare (mortalità del 40-50%). La complessità di tali aspetti ha determinato l'introduzione negli ultimi anni del concetto di Sindrome del Piede Diabetico (SPD) più che di lesione ulcerosa agli arti inferiori, richiedendo nella sua "gestione" un approccio clinico multidisciplinare e multiprofessionale gestito in team attraverso dei percorsi (PDTA) orientati al paziente ed alla sua complessità (3).

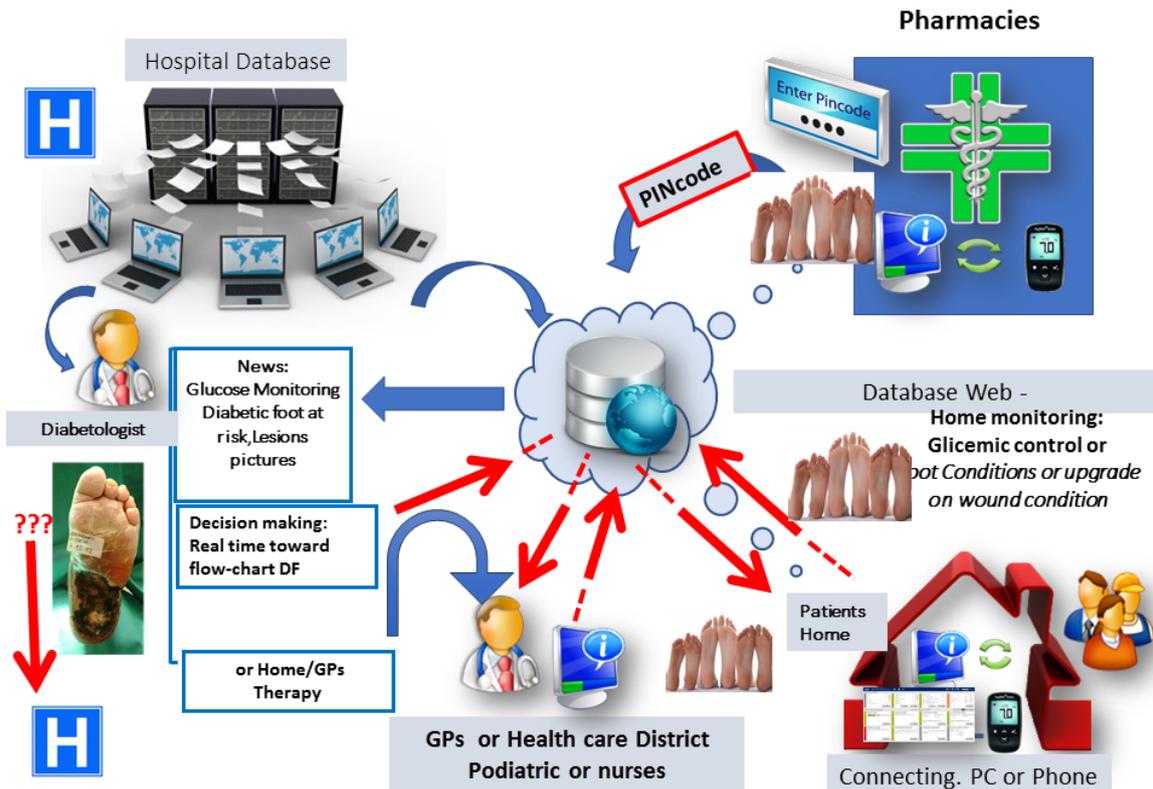
Nel corso dell'ultimo decennio le strutture specialistiche che si occupano di piede diabetico, soprattutto 2°-3° level-

lo, si sono misurate con la necessità di coniugare complessità del quadro clinico e nuove tecnologie per rendere sempre più efficace, veloce e precisa la gestione della patologia nelle sue grandi fasi di management: Diagnosi, Trattamento, Prevenzione e Riabilitazione (4).

CONSIDERAZIONI INTRODUTTIVE

La pandemia legata al Covid-19 ha profondamente mutato le modalità assistenziali tra cittadini e servizio sanitario nel suo complesso. La cura del diabete e delle sue complicanze croniche non fanno eccezione; in generale l'assistenza sanitaria è passata da una modalità "face to face" ad un contatto di tipo tecnologico o telematico (5), anche l'assistenza e la presa in carico dei pazienti affetti da Piede Diabetico ha necessitato di rapidi e mai esplorati approcci sanitari; le varie società scientifiche che in maniera diversa si occupano di SPD, hanno rapidamente elaborato e condiviso linee guida e suggerimenti utilizzando tecnologie innovative. Lo scopo era quello di coniugare insieme continuità della cura del paziente da domicilio ed indicazioni ai care givers o MMG o infermieri o podologi su come incentivare forme di prevenzione, apprezzare diagnosi precoci, monitorare a distanza attraverso foto, video, e-mail e teleconsulti in modo da condividere indicazioni e approcci terapeutici ed infine attivazione di fast-track di presa in carico dello specialista, rapido in caso di quadri urgenti e non procrastinabili (6) (Fig. 1).

Figura 1 ♦ Schema di Telemedicina Integrato Ospedale territorio in Atto Area Pistoiese. Attualmente usato durante periodo Covid-19. "DIABCARE 2015 Pistoia"



Scopo di questa revisione è dare indicazioni su metodiche innovative che potrebbero essere inserite in un innovativo PDTA tecnologico adeguato a rispondere oggi e nel futuro alle nuove esigenze, pur considerando cardine del management lo standard care, secondo le linee guida di riferimento (7).

TELEMEDICINA E NUOVE TECNOLOGIE

Monitoraggio delle lesioni ulcerative

Recentemente è stato utilizzato un approccio di telecare system nel monitoraggio della SDP, chiamato TeleDiaFoS. È uno dei pochi sistemi disponibili capace di monitorare le dimensioni delle ulcere da remoto sulla base delle scansioni del piede trasmesse al medico dal domicilio del paziente. È stato condotto uno studio in cui le misurazioni di riferimento sono state condotte utilizzando il metodo ellittico con un righello, il metodo di tracciamento della ferita e la planimetria con il sistema Visitrak (Smith & Nephew) e il metodo della luce strutturata con codice modello con Silhouette (ARANZ Medical). Sono

stati studiati 23 pazienti diabetici con ulcere plantari. I risultati indicano che l'area della lesione ulcerativa può essere monitorata in modo efficace utilizzando il sistema TeleDiaFoS basato sulle scansioni del piede che il paziente può eseguire a casa senza l'assistenza di altre persone (8). Sempre nell'ottica del monitoraggio della lesione nella fase di trattamento, attualmente valutato con metodiche statiche (misurazione profondità e dimensioni, fotografia ecc.) è stata recentemente sviluppata (per una migliore standardizzazione dei processi ambulatoriali quando ci sono più operatori a intervenire sul paziente in momenti diversi) una nuova applicazione mobile chiamata "FootSnap" che consente di standardizzare le fotografie dei piedi diabetici e testarne l'affidabilità in diverse occasioni e tra diversi operatori.

FootSnap è stato sviluppato da un team multidisciplinare per l'utilizzo con l'iPad. Lo studio che ne ha validato l'efficacia ha analizzato la superficie plantare di piedi diabetici versus non diabetici in due diverse occasioni da due diversi operatori. La riproducibilità delle immagini dei piedi è stata determinata utilizzando l'indice di somi-

glianza Jaccard (JSI). È stata dimostrata un'elevata affidabilità intra e interoperatore con valori JSI di 0,89-0,91 per i piedi diabetici e 0,93-0,94 per i piedi di controllo. Quindi Footsnap è risultato essere appropriato per follow-up longitudinali nei piedi diabetici (9).

DIAGNOSI E NUOVE TECNOLOGIE

Per il miglioramento della diagnosi di infezione locale è stato validato un dispositivo di imaging autofluorescente (AF) portatile che rileva i batteri in tempo reale, senza agenti di contrasto. La valutazione clinica delle lesioni prevede il prelievo microbiologico dalle ferite per identificare e quantificare le specie batteriche e per determinare la suscettibilità microbica agli antibiotici. La tecnica del tampone di Levine (attuale standard) può non essere ottimale perché campiona solo il letto della ferita, mancando altre aree della ferita rilevanti dal punto di vista diagnostico, che possono contenere batteri clinicamente significativi. Sono attualmente disponibili i dati di uno studio clinico che valuta l'uso dell'imaging AF in tempo reale per visualizzare i batteri all'interno ed intorno al letto della lesione, per guidare il tampone durante la valutazione clinica delle ulcere. L'imaging AF può aiutare i medici a identificare meglio le aree della ferita con batteri clinicamente significativi e massimizzare il campionamento dei patogeni rilevanti per il trattamento (10) (Fig. 2).

È stato sviluppato, inoltre, un metodo di misurazione della temperatura delle lesioni ulcerative per determinarne il grado di infiammazione profonda e indirizzare verso un celere approccio chirurgico. La tecnologia di termografia a infrarossi (FLIR) utilizza una termocamera portatile che misura l'emissività dell'infrarosso della pelle, acquisisce fotografie e può essere analizzata tramite software specializzato. È possibile utilizzare immagini a infrarossi per analizzare e correlare la temperatura della lesione con la evoluzione della stessa e il numero di giorni necessari per la guarigione. L'accuratezza di FLIR ONE è stata comparata con l'angiografia con verde indocianina (ICG) ampiamente utilizzata nella valutazione delle ferite da ustione. Uno studio ha valutato 5 lesioni utilizzando l'angiografia ICG e l'imaging FLIR ONE (termografia a infrarossi) per determinare l'estensione della infiammazione correlata alle lesioni prima dell'intervento chirurgico. I pazienti sono stati portati in sala operatoria entro

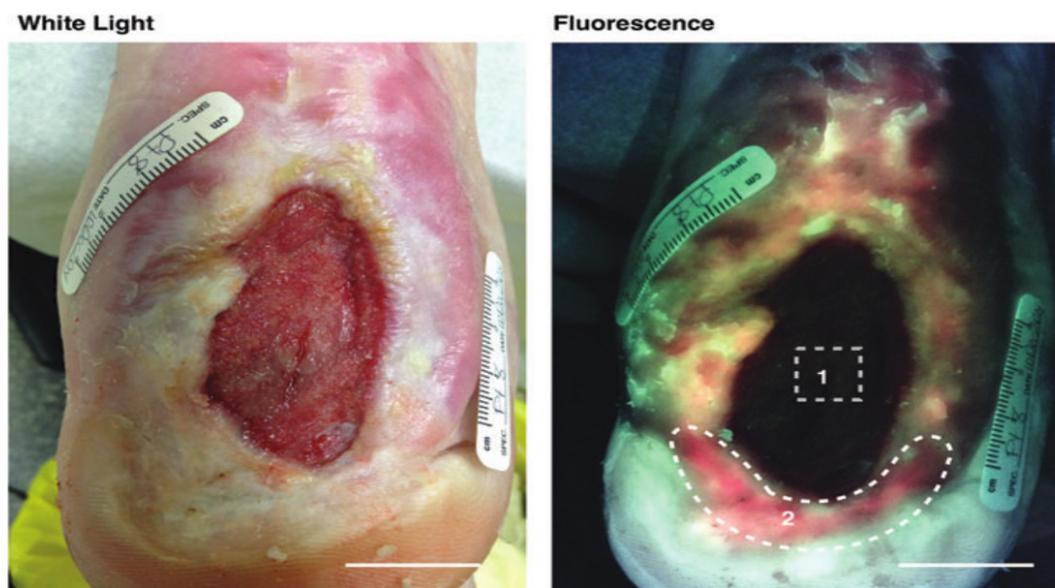
48 ore dalla presentazione. Le immagini FLIR ONE sono state acquisite a circa 35-45 cm sopra la superficie della ferita. I margini di tessuto determinato da ICG e FLIR ONE sono state confrontate. È emerso che esiste una forte correlazione tra FLIR ONE e ICG quando si valuta il tessuto salvabile limitrofo alle lesioni ulcerative. FLIR ONE massimizza la convenienza e l'economicità della tecnologia della termografia a infrarossi, ma può sovrastimare l'area del tessuto infiammato. È promettente in aggiunta alle attuali modalità di imaging come l'ICG, ma richiede ulteriori studi per il confronto (11).

TRATTAMENTO DELLE LESIONI E NUOVE TECNOLOGIE

Negli ultimi anni terapie innovative come l'applicazione della pressione negativa (TPN), le terapie topiche, l'ossigenoterapia iperbarica, i fattori di crescita, i sostituti della pelle bioingegnerizzati, la terapia elettrofisica hanno offerto nuove opportunità per i pazienti con ulcere in piede diabetico. Ogni anno emergono dalla ricerca scientifica nuovi approcci terapeutici, non tutti sono applicabili in tutte le realtà sanitarie diverse per risorse economiche e per logistica organizzativa.

Nell'ambito della terapia rigenerativa, le evidenze cliniche hanno mostrato buoni risultati utilizzando sostituti dermici/epidermici (DES) per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Studi recenti suggeriscono che i DES possono favorire la guarigione della lesione influenzando le cellule del pool infiammatorio. Uno studio recente ha valutato come i DES possano influenzare l'infiltrato infiammatorio verso un fenotipo riparativo. 15 pazienti diabetici con ulcere croniche del piede sono stati arruolati in modo casuale: 5 trattati solo con standard di cura, gruppo di controllo (CG), e 10 trattati con DES composto da collagene bovino di tipo 1 (Nevelia, SYMATESE), gruppo di prova (TG). È stata eseguita una biopsia al basale (To) e dopo 30 giorni (T1). Da campioni biotici è stata eseguita l'analisi istologica, immunoistochimica e di immunofluorescenza. Le reazioni immunoistochimiche hanno valutato il numero di macrofagi M1 e M2; i pazienti TG hanno mostrato l'attivazione generale dei macrofagi e la loro maggiore polarizzazione verso la sottopopolazione M2 30 giorni dopo impianto DES, confrontato con CG. Dopo 6 mesi di osservazione 6 pazienti (60%) del TG sono completamente guariti, mentre solo 1 paziente (20%)

Figura 2 ◆ Luce bianca (sinistra) e corrispondente autofluorescenza (AF) (a destra) imaging di uno studio sull'ulcera del piede diabetico (DFU) dopo la pulizia di routine e debridement. Il tampone della tecnica Levine è stato prelevato nel letto della ferita su un'area di 1 cm², come da gold standard (area 1). Il tampone guidato dalla FA è stato prelevato dall'intera area rossa AF + distale (area 2). Altro rosso AF + sono visibili aree alla periferia della ferita. Risultati microbiologici dal tampone 1 hanno mostrato una leggera crescita di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), mentre il tampone 2 ha rivelato una crescita moderata di MRSA. Scala barra: 2 cm. Mod da (10)



è guarito nel CG. I DES testati hanno mostrato induzione evidente della riparazione tissutale (12).

La matrice dermica acellulare si affianca ai diversi tessuti dermici ingegnerizzati che si trovano attualmente in commercio. Il tasso di guarigione riportato utilizzando l'ADM (acellular dermal matrix) potrebbe raggiungere l'80% a 12 settimane. La matrice extracellulare (ECM) è fondamentale per la guarigione della ferita, in quanto potrebbe fornire supporto strutturale e segnali per modulare le risposte cellulari. Comunemente, la pelle del donatore viene decelularizzata, preservando la struttura e gli agenti bioattivi all'interno della matrice dermica che possono supportare la ripopolazione delle cellule ospiti. Un possibile meccanismo potrebbe essere quello di fornire un barriera contro la contaminazione, promuovere la rivascolarizzazione, aumentare la rigenerazione cellulare e preservare l'ambiente umido della ferita (13). Nell'ambito del controllo dell'infezione locale e della rigenerazione cellulare, un ruolo di rilievo appartiene alle specie reattive dell'ossigeno (ROS) che svolgono un ruolo fondamentale nell'orchestrazione della normale risposta di guarigione delle ferite. Agiscono come messaggeri secondari di molti immunociti e cellule non linfoidi, che sono coinvolti nel processo di riparazione e sembrano es-

sere importanti nel coordinare il reclutamento di cellule linfoidi nella ferita e l'efficace riparazione dei tessuti. Possiedono, inoltre, la capacità di regolare la angiogenesi nel sito della ferita e l'ottimale perfusione del sangue nell'area di guarigione della stessa. I ROS agiscono nella difesa dell'ospite attraverso i fagociti che intervengono sui patogeni presenti nelle ferite con effetti battericidi e batteriostatici. Alla luce di questi importanti ruoli dei ROS, emerge che la loro manipolazione rappresenta una strada promettente per migliorare le risposte di guarigione delle ferite quando sono "congelate". È disponibile una revisione delle prove a sostegno del ruolo critico dei ROS nella guarigione delle ferite e nel controllo delle infezioni nel sito della stessa (14).

Sono stati inoltre sviluppati diversi interventi terapeutici basati sui principi della fotomedicina per superare il problema del ridotto afflusso di antibiotico nelle aree infette, con l'obiettivo di controllare la carica batterica lasciando indenni le cellule ospiti circostanti. Tali tecniche utilizzano l'assorbimento di fotoni da parte di cromofori specifici. Tra questi, RLPo68 è un derivato tetracationico della ftalocianina Zn attivato dall'esposizione alla luce rossa, utilizzato come trattamento topico per le infezioni batteriche e fungine superficiali. La fotoattivazione di RLPo68

si traduce nella produzione di ossigeno singoletto e di altre specie reattive dell'ossigeno, in grado di influenzare una gamma di bersagli cellulari, tra cui la membrana cellulare e/o la parete, il citoplasma e i componenti cellulari, risultando in un rapido effetto battericida e fungicida. Lo studio di fase IIa ha mostrato che RPLo68 fotoattivato è in grado di indurre una riduzione dose-dipendente della carica microbica totale e patogena nelle ulcere del piede diabetico infette. In questo articolo viene presentata una casistica di 22 DFU trattate con RLPo68 fotoattivato (VULNOFAST) in 5 diversi centri in Italia. Considerando la riduzione degli agenti microbici, la induzione della guarigione dell'ulcera, il tasso di guarigione (9 su 22) e il tasso di amputazione (solo 1 caso su 22), la diminuzione del costo di gestione delle lesioni sembra deporre a favore di RLPo68 e del suo costo-efficacia (15).

È descritta l'esperienza clinica con una nuova tecnica di stimolazione elettrica (ES), la wireless micro current stimulation (WMCS), per il trattamento delle ferite croniche. WMCS trasferisce la corrente a qualsiasi ferita superficiale da una certa distanza, utilizzando la capacità di ossigeno e azoto di scambiare elettroni. Sono stati studiati 47 pazienti con lesioni croniche.

Il protocollo di trattamento WMCS considerava il trattamento due o tre volte a settimana, per 45-60 minuti per sessione, con intensità di corrente di 1,5 μ A. Lo standard care delle ulcere è stata applicata a tutti i pazienti. In tutti i casi è stato osservato un chiaro progresso della guarigione della lesione, anche dopo 2 settimane. La riduzione media della superficie della ferita dopo il trattamento con WMCS è stata del 95% in 8 settimane. La guarigione completa è stata raggiunta entro 3 mesi per la maggior parte dei casi. Non sono stati osservati effetti collaterali clinici. La tecnologia WMCS ha notevolmente accelerato la guarigione delle ferite difficili da curare di diversa eziologia. Questa nuova terapia offre molteplici vantaggi rispetto ai precedenti metodi di ES, in quanto è contactless, priva di dolore e molto facile da usare (16).

NUOVI APPROCCI DI INTERVENTO SULLA ARTERIOPATIA PERIFERICA IN PAZIENTI CON ISCHEMIA CRITICA (CLI)

Fermo restando lo standard care del trattamento della CLI (17) che di recente si è arricchito di nuovi approcci come per esempio l'arterializzazione delle vene nei pa-

zienti no-option (tecnica che decidiamo in questa revisione di non descrivere per focalizzare la discussione su procedure più praticabili nelle diverse realtà), di recente è stata introdotta la terapia cellulare autologa con cellule mononucleate da sangue periferico (PBMNC) o del midollo osseo (BM-MNC). Tale procedura viene utilizzata ad oggi per trattare i pazienti con CLI no-option e nel trattamento del piede diabetico. Recentemente una importante meta-analisi su 1170 pazienti con CLI no-option, ha mostrato che solo la terapia cellulare autologa con PBMNC autologhe, ma non l'impianto delle BM-MNC o delle BM-MS (cellule mesenchimali da midollo), ha ridotto in modo significativo il tasso di amputazione nella CLI no-option, seppur senza influire sulla mortalità. Il meccanismo d'azione principale delle PB-MNC si basa sia sulla capacità angiogenica e arteriogenica di queste popolazioni cellulari, al fine di promuovere la formazione di vasi collaterali nel tessuto ischemico, sia sulla capacità di rigenerazione tissutale, che avvengono in entrambi i casi attraverso l'attività paracrina di rilascio di fattori di crescita, citochine, molecole messaggere ed esosomi (18). Le cellule mononucleate da sangue periferico includono sia la popolazione cellulare dei monociti/macrofagi sia quella dei linfociti. La capacità angiogenica di tali cellule viene amplificata quando queste vengono impiantate nel tessuto ischemico e viene mantenuta invariata anche nel paziente diabetico (17). Inoltre recentemente molti studi indicano come nelle lesioni croniche dei pazienti diabetici sia presente una elevata presenza dei macrofagi attivati nel fenotipo M1 infiammatorio e degenerativo che non "polarizzano" nella fenotipo M2 anti-infiammatorio e rigenerativo (19). Sistemi point of care che si basano sulla filtrazione selettiva del sangue periferico rappresenta una innovazione tecnologica importante, in quanto permettono in modo facile, veloce e riproducibile di concentrare in sala operatoria le PBMNC autologhe del paziente (Monocell/Pall Celeris, ora commercializzato con il nome HemaTrate Blood Filtration System Cook Regentec). Il concentrato cellulare ottenuto è stato estensivamente caratterizzato ed inoltre la potenza adeguata per l'angiogenesi terapeutica in vitro e in vivo è stata confermata in vitro e in vivo (20).

PREVENZIONE – RIABILITAZIONE E NUOVE TECNOLOGIE

Circa il 40% delle persone che sviluppano una patologia al piede sperimentano una recidiva entro un anno e quindi la SPD (Sindrome del Piede Diabetico) rappresenta una importante sfida. Il focus della ricerca è quello prevenire le principali conseguenze come l'amputazione e la morte. I fattori di rischio chiave per la recidiva e le complicanze della SPD includono pressioni plantari elevate, andatura anormale, iperglicemia, ipertensione e dislipidemia. Studi randomizzati controllati e meta-analisi mostrano che la malattia del piede è prevenibile controllando questi fattori chiave. Una gamma di sensori e dispositivi indossabili è stata sviluppata o è attualmente in fase di sviluppo per il monitoraggio remoto di questi fattori di rischio chiave e questo, combinato con la gestione della sanità, offre un modo per assistere a distanza le persone a rischio di SPD. Il sistema più avanzato, attualmente descritto per la misurazione automatizzata della temperatura del piede è il Podometrics Mat. Si tratta di un tappetino wireless progettato per monitorare a distanza la temperatura della superficie plantare del piede con il minimo coinvolgimento del paziente. Se il tappetino viene calpestato per un periodo di circa 20 s, esegue automaticamente un termogramma di entrambi i piedi. Il termogramma misura accuratamente la temperatura nell'intervallo da 15 a 40 °C e trasmette i dati in modo sicuro a un server approvato gestito dal produttore. In uno studio su 129 partecipanti con una storia passata di ulcere del piede correlate al diabete, una differenza di temperatura di 2,2 °C tra i siti comuni su entrambi i piedi ha predetto correttamente il 97% delle ulcere del piede, con un tempo medio di comparsa di 37 giorni e un tasso di falsi positivi del 57%. L'aumento della soglia di temperatura a 3,2 °C ha ridotto la sensibilità al 70%, ma ha ridotto il tasso di falsi positivi al 32%, con circa lo stesso tempo di comparsa di 35 giorni. Circa l'86% dei partecipanti ha utilizzato il sistema almeno 3 giorni alla settimana. Tuttavia, questo dispositivo non è disponibile in commercio al di fuori degli Stati Uniti d'America e potrebbe anche essere troppo costoso per l'uso individuale. Sono state inoltre sviluppate solette intelligenti, come il sistema SurroSense Rx (Orpyx Medical Technologies, Calgary, Alberta) in grado di monitorare le pressioni plantari e fornire allarmi direttamente ai portatori. Questo sistema è costituito da una soletta di rilevamento della

pressione che contiene otto sensori di pressione: tre posizionati sotto le teste metatarsali, due sotto la superficie plantare laterale, uno sotto il tallone, uno sotto l'alluce e uno sotto le dita. Chi lo indossa riceve un avviso quando viene rilevata una pressione sostenuta (pressione superiore a 35-50 mmHg e che dura per un periodo di 15 minuti) e una mappa della pressione di ciascun piede che mostra l'area in cui viene sostenuta la pressione. Le soglie di allarme si basano sull'integrazione dei dati di pressione nel tempo. La risposta terapeutica corretta all'allerta è lo scarico dell'area con pressione sostenuta entro 20 min dal rilevamento. In uno studio su 17 persone con una storia passata di ulcere del piede, coloro che ricevevano un gran numero di avvisi (almeno un avviso ogni due ore) hanno eseguito più a lungo lo scarico e hanno avuto una migliore aderenza nel rispondere agli avvisi. La maggior parte dei partecipanti ha ritenuto che le solette fossero utili e hanno ottenuto buone prestazioni.

Le calzature terapeutiche specificamente progettate per la forma dei piedi dei pazienti e mirate a ridurre >25% delle pressioni plantari di picco sono una parte consolidata della gestione delle persone con DFD. Tali calzature sono fortemente raccomandate dalle linee guida IWGDF. Tuttavia, precedenti prove randomizzate di scarico di solette o calzature hanno mostrato risultati incoerenti, con solo quattro degli otto studi che hanno riportato una riduzione dell'incidenza delle ulcere del piede. Un probabile contributo ai risultati incoerenti di queste prove è la variazione nell'aderenza allo scarico. Sono stati utilizzati sensori di temperatura (termistori) posti all'interno delle calzature terapeutiche per monitorare l'uso dello scarico. La combinazione di tali sensori con i monitor di attività consente di stimare l'aderenza delle calzature come percentuale dell'attività quotidiana di carico. Uno studio ha mostrato che una soglia di temperatura di 25 °C per indicare che le calzature erano indossate aveva una sensibilità del 95%, una specificità del 99%, un valore predittivo negativo del 99% e un valore predittivo positivo del 99% nel determinare l'uso delle calzature. Ricerche passate dimostrano anche che questi sensori di temperatura rappresentano un metodo valido per stimare l'aderenza delle calzature rispetto all'aderenza misurata utilizzando una fotocamera time-lapse. Si prevede che presto saranno disponibili piccoli sensori in grado di monitorare con precisione l'uso e l'attività delle calzature di un individuo e fornire dati "in tempo reale" senza interruzioni agli operatori sani-

tari da remoto. Questi dati oggettivi sull'aderenza delle calzature possono essere utilizzati per informare interviste motivazionali erogate a distanza finalizzate ad aumentare la frequenza di scarico. Sono necessari ulteriori sviluppi prima che questo approccio possa essere implementato in un programma di gestione remota. Dovrebbe essere indicato che c'è una scarsità di sensori disponibili in commercio per monitorare l'aderenza in modo facile e accurato, e la maggior parte dei sensori sopra menzionati sono stati utilizzati solo in un contesto di ricerca (21).

Le nuove tecnologie trovano spazio anche nel monitoraggio dell'attività fisica adattata del paziente affetto da SPD. L'attività fisica può svolgere un importante ruolo nella prevenzione del piede diabetico migliorando temuti fattori di rischio ulcerativo quali: deficit di forza muscolare, mobilità articolare, equilibrio, postura del corpo e biomeccanica del cammino oltre a favorire il controllo metabolico. Tuttavia, è importante considerare come la non opportuna gestione della stessa attività fisica svolta può rappresentare a sua volta un fattore di rischio ulcerativo. In tal senso, la possibilità di monitorare la tipologia, durata, intensità e distribuzione dell'attività motoria svolta è molto importante nella gestione dei pazienti a rischio di ulcera del piede. La valutazione di tali parametri è oggi sempre più possibile grazie alla possibilità di sviluppare applicazioni e ai rapidi miglioramenti tecnologici nel campo della sensoristica, della comunicazione wireless e dell'analisi dei dati. L'uso di queste moderne tecnologie e dispositivi indossabili, quali accelerometri, sensori di pressione, geolocalizzazione, sensore di umidità consentono l'acquisizione di informazioni clinicamente rilevanti in associazione al monitoraggio continuo ed alla descrizione della attività fisica quotidiana. I dati raccolti da questi dispositivi possono essere utilizzati per gestire, anche in tempo reale, l'attività che i pazienti svolgono, contribuendo alla prevenzione delle ulcere del piede (22-24).

CONCLUSIONI

Guardando alla storia naturale della SPD (prima lesione, guarigione, recupero della normale attività motoria e purtroppo le temibili recidive) le nuove tecnologie hanno un ruolo crescente nel management del diabetologo; la vera sfida sarà il saper coniugare queste tecnologie con la gestione del PDTA del paziente, sia essa a distanza con

metodiche di telecare, o face-face, nella gestione continua e costante del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One* 9(1), 2014. PMID: 2448972.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 376(24): 2367-2375, 2017. PMID: 2861467.
3. Anichini R, Brocco E, Caravaggi CM, Da Ros R, Giurato L, Izzo V, Meloni M, Uccioli L; SID/AMD Diabetic Foot Study Group. Physic.ian experts in diabetes are natural team leaders for managing diabetic patients with foot complications. A position statement from the Italian diabetic foot study group. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 30(2): 167-178, 2020. PMID: 31848052.
4. Salutini E, Brocco E, Da Ros R, Monge L, Uccioli L, Anichini R. The Complexity of Diabetic Foot Management: From Common Care to Best Practice. The Italian Expert Opinion by Delphi Survey. *Int J Low Extrem Wounds* 19(1): 34-43, 2020. PMID: 31838925.
5. Keesara S, Jonas A, and Schulma K. Covid-19 and Health Care's Digital Revolution. *N Engl J Med* 382, 2020.
6. IWGDF Guidelines, D-Foot International and Diabetic Foot Australia: Covid-19 online 2020.
7. <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines/2019>.
8. Yap MH, Chatwin KE, Ng CC, Abbott CA, Bowling FL, Rajbhandari S, Boulton AJM, Reeves NA New Mobile Application for Standardizing Diabetic Foot Images. *DJ Diabetes Sci Technol* 12(1): 169-173, 2018. PMID: 28637356.
9. Ladyzynski P, Foltynski P, Molik M, Tarwacka J, Migalska-Musial K, Mlynarczyk M, Wojcicki JM, Krzymien J, Karnafel W. Area of the diabetic ulcers estimated applying a foot scanner-based home telecare system and three reference methods. *Diabetes Technol Ther* 13(11): 1101-7, 2011. PMID: 21751890.
10. Lindvere-Teene L, Starr D, Tapang K, Rosen CF, Pitcher B, Panzarella T, Linden R, DaCosta RS. Improved detection of clinically relevant wound bacteria using autofluorescence image-guided sampling in diabetic foot ulcers. *Ottolino-Perry K, Chamma E, Blackmore KM, Int Wound J* 14(5): 833-841, 2017. PMID: 28244218.

11. Xue E, Chandler LK, Viviano SL, Keith JD. Use of FLIR ONE Smartphone Thermography in Burn Wound Assessment. *Ann Plast Surg* 80(Suppl 4): S236-S238, 2018. PMID: 29489530.
12. Montanaro M, Meloni M., Anemona L, Giurato L, Scimeca, M, Izzo V, Servadei F, Smirnov A, Candi E, Mauriello A, Uccioli L. Macrophage Activation and M2 Polarization in Wound Bed of Diabetic Patients Treated by Dermal/Epidermal Substitute Nevelia. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 1-7, 2020. PMID: 32815405.
13. Guo X, Mu D, Gao F. Efficacy and safety of a cellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 40: 1-7, 2017. PMID: 28232031.
14. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, Leaper D, Georgopoulos NT. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J* 14(1): 89-96, 2017. PMID: 26688157.
15. Brocco E, Curci V, Da Ros R, Miranda C, Boschetti G, Barone S, Tedeschi A, Salutini E, Anichini R. Photodynamic Topical Antimicrobial Therapy for Infected Diabetic Foot Ulcers in Patients With Diabetes: A Case Series. *Int J Low Extrem Wounds* June 19, 2020. PMID: 32552230.
16. Wirsing PG, Habrom AD, Zehnder TM, Friedli S, Blatti M. Wireless microcurrent stimulation : an innovative electrical stimulation method for the treatment of patients with leg and diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 12(6): 693-8, 2015. PMID: 24373098.
17. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, Da Ros R, De Feo ME, Ferraresi R, Florio F, Gargiulo M, Galzerano G, Gandini R, Giurato L, Graziani L, Mancini L, Manzi M, Modugno P, Setacci C, Uccioli L. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE); Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(4): 355-69, 2014. PMID: 24486336.
18. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. *Circulation Research* 120, 1326-1340, 2017. PMID: 2809619.
19. Krishnasamy K, Limbourg A, Kapanadze T, Gamrekelashvili J, Beger C, Häger C, Lozanovski VJ, Falk CS, Napp LC, Bauersachs J, Mack M, Haller H, Weber C, Adams RH, Limbourg FP. Blood vessel control of macrophage maturation promotes arteriogenesis in ischemia. *Nat Commun* 8(1): 952, 2017. PMID: 29038527.
20. Spaltro G, Straino S, Gambini E, Bassetti B, Persico L, Zoli S, Zanobini M, Capogrossi MC, Spirito R, Quarti C, Pompilio G. Characterization of the Pall Celeris system as a point-of-care device for therapeutic angiogenesis. *Cytotherapy* 17(9): 1302-13, 2015. PMID: 26038175.
21. Colledge J, Fernando M, Lazzarini P, Najafi B, Armstrong D. The Potential Role of Sensors, Wearables and Telehealth in the Remote Management of Diabetes-Related Foot Disease. *Sensors (Basel)* 20(16), 2020. PMID: 32823514.
22. Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic Foot and Exercise Therapy: Step by Step The Role of Rigid Posture and Biomechanics Treatment. *Current Diabetes Reviews* 10: 86, 2014. PMID: 24807636.
23. Benbakhti AS, Boukhenous S, Zizoua C, Attari M. An instrumented shoe for ambulatory prevention of diabetic foot ulceration. 4th International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare - Transforming Healthcare Through Innovations in Mobile and Wireless Technologies (MOBIHEALTH), Athens, 2014, pp. 43-46.
24. Francia P, De Bellis A, Seghieri G, Tedeschi A, Iannone G, Anichini R, Gulisano M. Continuous movement monitoring of daily living activities for prevention of diabetic foot ulcer. A review of literature. *Int J Prev Med* 10: 22, 2019. PMID: 30820309.

26° Congresso interassociativo SID-AMD Lombardia
23-24 ottobre 2020

Diabete e complicanze: dubbi e certezze

COMUNICAZIONI ORALI

SARCOPENIA NELL'ANZIANO CON DMT2: TERAPIA NUTRIZIONALE, COMPENSO GLICOMETABOLICO E QUALITÀ DI VITA

Gaglio A, Resi V, Palmieri E, Grancini V, Giarratana L, Orsi E

UO Endocrinologia Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Introduzione: la sarcopenia è la perdita di massa muscolare progressiva e generalizzata, che viene accelerata quando sono presenti il diabete e l'invecchiamento. **Scopo:** valutare il ruolo della terapia medica nutrizionale e dell'esercizio fisico nel migliorare lo stile e la qualità di vita del paziente con DMT2 anziano e sarcopenico. **Metodi:** sono stati valutati 22 soggetti (11M/11F) con DMT2, età >65aa. Al basale, sono stati valutati gli indici antropometrici e glicometabolici, rivalutati a 6 mesi (T1). La diagnosi di sarcopenia (S) è stata fatta utilizzando i criteri EWGSOP ed è stato somministrato il questionario IPAQ. Al T0, i pazienti sono stati avviati ad un percorso educativo. **Risultati:** 11 soggetti (6M/5F) sono risultati sarcopenici, con minor massa magra (58.27 ± 7.19 vs $69.91 \pm 5.87\%$, $p < 0.05$). Tutti i soggetti mostravano un sovrappeso corporeo e, dai diari alimentari, si evidenziava uno scarso intake proteico (S: 0.86 ± 0.30 e NS: 0.92 ± 0.19 g/kg p.c.) e di fibra alimentare (S: 16.16 ± 5.32 e NS: 18.39 ± 5.17 g/die).

Il gr. S aumentava il consumo di proteine (0.86 ± 0.30 vs 1.02 ± 0.21 g/kg), di fibra (12.62 ± 3.06 vs 17.13 ± 3.25 g/1000 Kcal, $p < 0.05$) e di assunzione di acqua (692.26 ± 171.89 vs 990.69 ± 223.19 , $p < 0.05$). 3 soggetti del gr. S mostravano un miglioramento nella composizione corporea e del compenso glicometabolico, non incontrando più i criteri diagnostici di sarcopenia. Dai dati del questionario IPAQ, i soggetti con sarcopenia aumentano l'attività fisica giornaliera. Dal questionario SF-36, i soggetti hanno una miglior percezione della salute fisica (attività fisica 49.55 ± 29.87 vs 78.89 ± 16.35 , $p < 0.05$). **Conclusioni:** l'adeguatezza della dieta, associata all'esercizio fisico regolare, sembra essere l'unico strumento utile per il trattamento della sarcopenia. Un percorso dietetico strutturato può essere la chiave per soddisfare i fabbisogni calorico-proteici di questi pazienti fragili e per garantire il miglioramento del compenso glicometabolico.

RELAZIONE TRA PARAMETRI GLICEMICI ED EVOLUZIONE CLINICA IN PAZIENTI RICOVERATI PER COVID-19 E POLMONITE

Caretto A, Laurenzi A, Di Terlizzi G, Cilla M, Davalli A, Conte C, Martinenghi S, Vitali G, Molinari C, Pedone E, Pennella R, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Ciceri F, De Cobelli F, Scavini M, Bosi E

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Esito clinico	Univariata predittore glicemico	p	Multivariata predittore glicemico	P
PO ₂ /FiO ₂ a 7 giorni	HbA _{1c}	0.0018	HbA _{1c}	0.024
	Glicemia media	0.0279	Glicemia media	0.933
	CV	0.0091	CV	0.843
	TIR 70-140 mg/dl	0.0120	TIR 70-140 mg/dl	0.601
	TAR 140 mg/dl	0.0129	TAR 140 mg/dl	0.646
ΔRALE score	HbA _{1c}	0.6699		
	Glicemia media	0.4576		
	CV	0.0200		
	TIR 70-140 mg/dl	0.2629		
	TAR 140 mg/dl	0.2892		
Giorni di degenza	HbA _{1c}	0.0190	HbA _{1c}	0.123
	Glicemia media	0.1594	Glicemia media	0.666
	CV	0.0181	CV	0.332
	TIR 70-140 mg/dl	0.0930	TIR 70-140 mg/dl	0.228
	TAR 140 mg/dl	0.0916	TAR 140 mg/dl	0.228

ΔRALE score = RALE score a 7 giorni – RALE score basale (RALE = Radiographic Assessment of Lung Edema)

Introduzione: in pazienti critici ospedalizzati, l'iperglicemia è predittiva di morbidità e mortalità, indipendentemente da un diabete noto. **Scopo:** investigare la relazione tra parametri glicemici derivati dal monitoraggio continuo della glicemia (CGM) ed esiti clinici in pazienti ricoverati per polmonite COVID-19. **Metodi:** N=22 pazienti adulti ricoverati consecutivamente con diagnosi di COVID-19 e polmonite associata in reparti a intensità di cura medio-alta presso l'Ospedale San Raffaele nel periodo 13/4-18/5/2020 sono stati studiati mediante CGM in cieco per 7 giorni. Glicemia media, coefficiente di variazione (CV), time in range (TIR), time above range (TAR) e HbA_{1c} sono stati analizzati in relazione agli indicatori di severità ed evoluzione del quadro clinico e respiratorio, compresa RX torace all'ingresso e dopo 7 giorni di degenza ed analizzata con software di intelligenza artificiale per quantificare la gravità della polmonite. **Risultati:** i pazienti avevano un'età media 66 anni (53-70), maschi/femmine 12/9, diagnosi nota di diabete in 5 (23.8%). All'ingresso: C-peptide 2.31 ng/dl (1.86-3.19), HbA_{1c} 42 mmol/mol (38-48). Di questi pazienti 2 sono deceduti in reparto, 2 sono stati temporaneamente trasferiti in terapia intensiva dove 1 è stato intubato. La durata mediana della degenza è stata di 13 giorni (IQR 8-19). I risultati dell'analisi univariata e multivariata sono riportati in tabella: Nell'analisi univariata, il parametro che correla con ciascuno degli esiti clinici considerati è il CV della glicemia. Tutti i parametri glicemici considerati sono associati al rapporto PO₂/FiO₂ a 7 giorni nell'analisi univa-

riata, mentre nell'analisi multivariata l'unico predittore significativo del rapporto PO₂/FiO₂ a 7 giorni è l'HbA_{1c}. **Conclusioni:** il nostro studio, sebbene su una limitata casistica, conferma che nella polmonite da COVID-19 i parametri della metrica glicemica sono associati agli esiti clinici, indipendente da una pregressa diagnosi di diabete.

CONTINUITÀ ASSISTENZIALE ALLA PERSONA CON DIABETE DURANTE L'EMERGENZA COVID-19: IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Bonfadini S, Tinari C, Agosti B, Cimino E, Madaschi S, Piccini E, Turra V, Zanoni C, Bertelli S, Vacchi S, Girelli A
UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili, Brescia

Introduzione: durante le varie fasi dell'emergenza COVID-19 è nata la necessità di trovare differenti modalità di assistenza al paziente con diabete, nel rispetto delle norme di isolamento e distanziamento sociale. **Materiali e Metodi:** la nostra UO ha risposto fin da subito a tale necessità strutturando una procedura per l'esecuzione delle visite di controllo in remoto mediante vari sistemi (telefono, videochiamate, e-mail) e sperimentando un programma specifico di televisita certificata dall'Azienda come "telerefertazione". Le prestazioni così effettuate sono state regolarmente riconosciute e rendicontate dalla nostra Direzione. L'intero modello organizzativo è stato utilizzato come riferimento per altre specialità ambula-

toriali dell'Azienda. **Risultati:** la televisita (TV) è stata utilizzata dall'intero team diabetologico (medici, infermieri, dietista, psicologa). Dal 9 marzo al 20 giugno sono state eseguite 2200 visite diabetologiche di controllo in TV (58% delle visite programmate) e 820 accessi diretti (priorità B/U, piede diabetico, esordio DMT1, diabete gestazionale e pregestazionale in donne straniere). Le valutazioni dietetiche in TV sono state circa 300; quelle psicologiche (riprese da metà maggio) sono state 22. Sono state effettuate 69 educazioni infermieristiche da remoto: 22 per avvio della terapia insulinica in pazienti ricoverati per polmonite da COVID-19, 47 per variazioni terapeutiche o verifiche richieste dal medico durante attività ambulatoriale in TV. Esse sono avvenute mediante l'uso di tablet e video addestrativi ad hoc; ai pazienti ricoverati che iniziavano per la prima volta la terapia insulinica è stato inoltre fornito materiale burocratico (esenzione, modulo per presidi) e kit per avvio della terapia al domicilio. **Conclusioni:** l'attività indotta dall'emergenza COVID-19 ci ha permesso di garantire la continuità assistenziale del paziente diabetico. Questo ha accelerato l'introduzione di nuove modalità per la gestione della persona con diabete quali la TV. Affinché la televisita diventi una modalità sostenibile, è tuttavia necessario individuare tipologie di pazienti adatte, identificare e potenziare tecnologie idonee e sicure, creando un percorso strutturato e di accreditamento.

STUDIO DIAWOMAN: SGLT2-I E QUALITÀ DI VITA IN DONNE CON DMT2 IN LOMBARDIA

Perra S¹, Savulescu I², Camera A³, Dilollo S⁴, Donini D⁵, Lecchi C⁶, Magri V⁷, Meregalli G⁸, Pariani N⁹, Rivolta B², Vavassori F⁶

¹Medicina Metabolica, Policlinico di Monza; ²Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituto di Cura Città di Pavia; ³Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Casa di Cura Igea, Milano; ⁴UOSD Endocrinologia e Diabetologia ASST Valtellina e Alto Lario, Ospedale di Sondrio; ⁵UO Medicina Generale, Casa di Cura San Clemente, Mantova; ⁶Dipartimento di Riabilitazione, Clinica Habilita, Sarnico (BG); ⁷Medicina Interna, Istituto Clinico Quarenghi, San Pellegrino (BG); ⁸UOC Malattie Endocrine e CRDM ASST Bergamo Ovest, Treviglio (BG); ⁹Endocrinologia, Ospedale Multimedica, Castellanza (VA)

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) ha un importante impatto sulla qualità di vita dei pazienti (QoL). Le terapie inno-

vative, quali SGLT2-inibitori (SGLT2-i), hanno dimostrato efficacia nel controllo glicemico e nella riduzione del rischio cardiovascolare, tuttavia resta ancora poco indagato l'impatto del loro effetto sulla gestione del DMT2 e sulla QoL dei pazienti, in particolare di sesso femminile. Un gruppo di diabetologhe lombarde ha svolto lo studio DiaWoman con l'obiettivo di stimare l'effetto del diabete su QoL e analizzare l'effetto di terapie con SGLT2-i sulla QoL di una popolazione di 125 donne diabetiche, somministrando loro un questionario di 8 domande sulla patologia, le terapie adottate e i loro effetti su vari aspetti della vita quotidiana. **Risultati:** 67,2% delle pazienti ha un'età compresa tra 56 e 75 anni; durata di malattia media 10,5±7,3anni. La maggior parte delle partecipanti ritiene che il DMT2 abbia un impatto su QoL: 44.3% riferisce un importante impatto su lavoro, 37.4% su vita familiare, 30.2% su vita di coppia, 37.7% su vita sociale. L'analisi retrospettiva dei dati raccolti dopo introduzione di terapie con SGLT2-i ha mostrato che esse incidono positivamente sulla QoL delle pazienti. Il 62% della popolazione mostra un beneficio riguardante l'attività lavorativa, il 51% un incremento dell'attività fisica, il 56% un miglioramento dell'autostima. È interessante notare che il 60% delle pazienti riferisce uno stato di benessere conseguente al trattamento, il 76% riporta di sentirsi più attiva nel corso della giornata. La scelta di terapie innovative ha indotto una riduzione dal 19% all'8,9% delle pazienti che riferiscono una forte interferenza del DMT2 sulla propria QoL. **Conclusioni:** i dati emersi dal confronto tra prima e dopo l'introduzione di terapia con SGLT2-i suggeriscono l'importante ruolo di tali terapie sul miglioramento della QoL nelle pazienti affette da DMT2.

STIMA DEL RISCHIO DI SCOMPENSO CARDIACO E DI ASCVD NEL T2DM IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PRIMARIA

Cannistraci R^{1,2}, Pozzoli M², Ciardullo S^{1,2}, Muraca E¹, Zerbini F¹, Manzoni G¹, Perra S¹, Bianconi E¹, Oltolini A¹, Lattuada G¹, Perseghin G^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca

Introduzione: la terapia del T2DM in prevenzione cardiovascolare secondaria prevede l'utilizzo di SGLT2-i in individui con storia di scompenso cardiaco (SCC) o di ma-

lattia renale cronica e GLP1-RA qualora la malattia aterosclerotica (ASCVD) sia preponderante. In prevenzione cardiovascolare primaria, invece, l'indirizzo terapeutico è meno robusto. **Scopo:** stimare simultaneamente il rischio di SCC e ASCVD in una popolazione di pazienti T2DM in prevenzione cardiovascolare primaria e valutare quali parametri anamnestici, clinici e di laboratorio sono maggiormente associati al rischio di SCC o ASCVD.

Materiali e Metodi: abbiamo analizzato 1089 pazienti senza pregressi eventi, afferenti al nostro ambulatorio fra il 2011 ed il 2017, utilizzando calcolatori validati per la stima del rischio: QDiabetes per SCC e ASCVD Risk Estimator per ASCVD (infarto miocardico ed ictus fatali e non a 10 anni). La popolazione è stata quindi divisa in quintili in base al rapporto tra la stima dei due rischi. Nel Quintile 1 (Q1) il rapporto ASCVD/SCC era $<1,26$ mentre nel Quintile 5 (Q5) ASCVD/SCC $>2,92$. **Risultati:** il rischio medio di ASCVD è risultato superiore al rischio di SCC ($20,8 \pm 13,8\%$ vs $10,5 \pm 7,5\%$; $p < 0,01$) nella quasi totalità dei pazienti. I pazienti con rischio di SCC relativamente superiore (Q1) erano più frequentemente donne (rapporto F/M in Q1: $184/33$ vs Q5: $32/187$; $p < 0,01$) ed avevano maggior severità di obesità (BMI in Q1: $34,6 \pm 7,0$ vs Q5: $28,0 \pm 4,6$ kg/m²; $p < 0,01$), maggior durata di diabete (Q1: $10,9 \pm 7,5$ anni vs Q5: $4,3 \pm 4,9$ anni; $p < 0,01$), HbA_{1c} più elevata (Q1: $7,58 \pm 1,29\%$ vs Q5: $7,07 \pm 1,25\%$; $p < 0,01$) e più frequentemente erano in terapia insulinica (Q1: $32,3\%$ vs Q5: $13,7\%$; $p < 0,01$). **Conclusioni:** la nostra valutazione "real world" di pazienti T2DM in prevenzione cardiovascolare primaria ha dimostrato che la stima del rischio di ASCVD è superiore a quella di SCC e, tra le variabili analizzate, il sesso femminile, l'obesità, la lunga durata di malattia, il peggior compenso glicemico sembrano associarsi ad un rischio di SCC relativamente maggiore.

IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1 IN ETÀ PEDIATRICA AI TEMPI DEL COVID-19: I DATI DELLA RETE DIABETOLOGICA PEDIATRICA LOMBARDA

Mameli C¹, Frontino G², Scaramuzza A³, Macedoni M¹, Pelliccia C⁴, Felappi B⁵, Guerraggio LP⁶, Spiri D⁷, Macellaro P⁷, Radaelli FC¹, Cardani R⁸, Zampolli M⁹, Calcaterra V¹⁰, Saredelli S¹¹, Calzi E¹², Cogliardi A¹³, Sandullo F², Rigamonti A², Zuccotti GV¹, Bonfanti R²

¹V Buzzi Children's Hospital, Milano; ²Pediatric Diabetology Unit, Diabetes Research Institute, Istituto Scientifico San Raffaele, Mila-

no; ³Ospedale Maggiore, ASST Cremona, Cremona; ⁴Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ⁵ASST Spedali Civili, Brescia; ⁶Ospedale di Tradate, ASST Sette Laghi, Tradate; ⁷Ospedale di Legnano, ASST Ovest milanese, Legnano; ⁸Ospedale Del Ponte Varese, ASST Sette Laghi, Varese; ⁹Ospedale Sant'Anna, Como; ¹⁰Università di Pavia, Pavia; ¹¹Ospedale Carlo Poma, Mantova; ¹²Ospedale Maggiore, Crema; ¹³Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco

L'infezione da COVID-19 si è abbattuta sulla regione Lombardia con particolare accanimento determinando più di 16000 morti. Fortunatamente la pediatria e la diabetologia pediatrica sono stati solo lambiti dal COVID-19, con un piccolo numero di casi e non gravi. Si discute se l'infezione da COVID abbia potuto aumentare i casi di diabete di tipo 1 e se le condizioni susseguenti al lockdown abbiano potuto determinare un aumento delle chetoacidosi diabetiche all'esordio per una difficoltà all'accesso alle cure ospedaliere. I diabetologi pediatri hanno fatto Rete tra di loro e 13 diabetologie pediatriche della Regione più colpita dal COVID-19 hanno messo a disposizione i dati sulle diagnosi di diabete di tipo 1 e di chetoacidosi all'esordio nel periodo 2017- 31 maggio 2020. Dato che tutti i bambini diabetici vengono ricoverati e difficilmente escono da questa Rete, pur in assenza di una fonte secondaria di diagnosi (esenzioni diabete), è stato possibile definire una incidenza minima del diabete di tipo 1 in età pediatrica. **Risultati:** il numero totale dei casi è risultato abbastanza stabile (2017 206 casi, 2018 199 casi, 2019 233 casi, 2020 105 casi 5m). Le percentuali totali di DKA variano tra il 36 e 40% dei casi all'esordio. Confrontando i casi 1 marzo-30 maggio del 2017-2020, è possibile riscontare un aumento delle DKA all'esordio da 11 casi a 24 per 1,7 milioni abitanti ($p < 0,03$). Per quanto riguarda l'incidenza minima regionale del diabete di tipo 1 presenta un lieve aumento da 11,7 a 13,7 casi /100000 abitanti (0-18 anni). Questi dati risultano piuttosto stabili facendo riferimento a precedenti valutazioni del 2008 con una incidenza di 15/1000000 casi annui. **Discussione:** da questi dati si può evidenziare che l'infezione da COVID-19 in Lombardia, regione tra le più colpite da questa grave infezione, non ha aumentato il numero totale delle diagnosi di diabete rispetto agli anni precedenti, quantomeno nel periodo di osservazione. Invece si riscontra un significativo aumento del numero delle chetoacidosi diabetiche all'esordio, anche con segnalazioni di casi estremi (Ph $< 6,9$) probabilmente da ritardi di arrivo in ospedale dovuti al lockdown.

Da una valutazione dell'incidenza minima del diabete di tipo 1 nell'età 0-18 anni, in Regione Lombardia sembra sia rimasta stabile in questi ultimi 10 anni.

POSTER DISCUSSI

IMPATTO DEL LOCKDOWN SU SPECIFICI ASPETTI DELLA VITA QUOTIDIANA IN ADULTI CON DIABETE DI TIPO 1

Caretto A, Allora A, Laurenzi A, Molinari C, Burini A, Dozio N, Bosi E, Scavini M
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione: abbiamo valutato l'impatto del lockdown per pandemia da COVID-19 su aspetti della vita quotidiana in adulti con diabete di tipo 1 (DT1) con un questionario online di 27 domande a risposta singola o multipla. **Metodi:** n=309 pazienti adulti con DT1 seguiti presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e residenti in Lombardia sono stati invitati a partecipare e, dal 20/05 al 12/06/2020, 163 di loro (52.8%) hanno completato il questionario. **Risultati:** il 17.8% dei pazienti riferisce di essere stato molto preoccupato per la pandemia, il 60.7% abbastanza preoccupato e il 21.5% poco preoccupato. Le più frequenti fonti di informazione sulla pandemia sono stati web (66.2%), televisione (60.7%) e stampa (25.8%). Le sorgenti di informazione sono state 3 (IQR 2-4) e il 70.1% dei pazienti ha cercato informazioni da 1 a 3 volte al giorno. Le fonti di informazione su pandemia e diabete più utilizzate sono state portali dedicati al diabete (19.0% dei pazienti), diabetologo (15.3%), società scientifiche (14%), MMG (10.4%), associazioni (6.3%). Dei pazienti che lavoravano fuori casa (n=127), il 70.9% non è uscito di casa per lavoro durante il lockdown (86.5% smartworking (SW), 9% cassa integrazione, 4.5% malattia), il 29.1% ha continuato a lavorare fuori casa (94.6% lavoro inadatto a SW, 5.4% SW non concesso). Il 13% ha dovuto presentare un certificato di diagnosi di DT1 per avere lo SW. L'83.4% ritiene che il diabete non abbia condizionato le possibilità di lavoro durante pandemia. L'influenza del lockdown sul controllo glicemico è stata negativa nel 55.2% dei pazienti, positiva nel 41.1% e non determinata nel 3.7%. Durante il lockdown il 42% dei pazienti ha contattato il centro diabetologico, prevalentemente per e-mail (67.6%), per il rinnovo di piani terapeutici o per aiuto nella gestione del

diabete. **Conclusioni:** i pazienti hanno risposto in modo differenziato e non sono emerse particolari specificità riferite al DT1 legate alla pandemia ed alla condizione di lockdown.

EDUCAZIONE TERAPEUTICA INFERMIERISTICA ALLA PERSONA CON DIABETE DURANTE EMERGENZA COVID-19

Bonfadini S, Zanoni C, Agosti B, Bertelli S, Tinari C, Vacchi S, Girelli A
UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili, Brescia

L'educazione terapeutica è parte integrante del processo di cura alla persona con diabete. All'interno del team, il personale infermieristico specializzato assume un ruolo cardine in tale percorso educativo. Durante l'emergenza COVID, è nata la necessità di trovare differenti modalità di svolgimento degli interventi educativi infermieristici (IEI) rivolti alla persona con diabete ricoverata o valutata mediante telerefertazione per visita di controllo programmata. È stato strutturato un percorso di addestramento e verifica educativa a distanza mediante l'utilizzo di un tablet e l'ausilio di telefonate, messaggistica, videochiamate e video-tutorial creati ad hoc.

Da aprile a maggio 2020 sono stati condotti da remoto 69 IEI, dei quali 25 rivolti a pazienti ricoverati in isolamento per polmonite COVID correlata che necessitavano di addestramento terapeutico per scompenso glicemico in neodiagnosi (80%) o diabete noto (20%). I pazienti sono stati addestrati alla gestione della nuova terapia (schema insulinico nella totalità dei casi), dell'ipoglicemia, dell'autocontrollo, dell'algoritmo di correzione e della dieta; a tutti è stata fornita modulistica per presidi, esenzione per diabete e start-kit per l'inizio della terapia al domicilio. La maggior parte degli IEI sono stati effettuati entro le 24 ore dalla richiesta del reparto.

La restante attività infermieristica da remoto (44 IEI) è stata effettuata per variazioni terapeutiche o verifiche educative richieste dal medico a seguito di telerefertazione ambulatoriale.

L'emergenza COVID ha richiesto l'introduzione di nuove modalità di svolgimento dell'attività educativa infermieristica routinariamente offerta alla persona con diabete. La strumentazione tecnologica ha permesso una conti-

nuità terapeutica/assistenziale sia nella fase di acuzia durante il ricovero che nel follow-up della persona in carico al servizio ambulatoriale.

PASSAGGIO A SEMAGLUTIDE DA UN ALTRO GLP-1-RA: È POSSIBILE RIDURRE I TEMPI DI TITOLAZIONE? STUDIO PILOTA PER LA VALUTAZIONE DELLA TOLLERABILITÀ E DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA

Molteni L¹, Brambilla L¹, Perricone GF²

¹Ospedale Sacra Famiglia, Fatebenefratelli, Erba (Co), Centro Ambulatoriale di Diabetologia ed Endocrinologia; ²Ospedale Sacra Famiglia, Fatebenefratelli, Erba (Co), UOC Medicina Interna

Introduzione: Semaglutide è un nuovo GLP-1-RA settimanale. Da scheda tecnica, la dose iniziale è di 0,25 mg settimanali, da incrementare a 0,5 mg e poi eventualmente a 1 mg ogni 4 settimane. Scopo della titolazione è minimizzare gli effetti collaterali del farmaco. Non è chiaro se lo stesso schema di titolazione vada mantenuto anche in pazienti che assumono già un GLP-1-RA, a cui viene prescritta in sostituzione Semaglutide. **Scopo:** valutare l'impatto in termini di effetti collaterali di Semaglutide utilizzata in pazienti shiftati da un altro GLP-1-RA a posologia massimale, passando direttamente alla dose di 0,5 mg e poi dopo 4 settimane a 1 mg, senza utilizzare la dose di 0,25 mg. Scopo secondario è valutarne gli effetti glicemici e sul peso rispetto alla terapia precedente. **Materiali e Metodi:** 21 pazienti in terapia con Liraglutide 1,8 mg /die o con Dulaglutide 1,5 mg/sett. sono stati shiftati a Semaglutide 0,5 mg/sett. per 4 settimane e poi a 1 mg/sett. Dopo 6 mesi sono stati valutati HbA1c, peso, BMI ed è stato somministrato ai pazienti un questionario per valutare gli effetti collaterali e il gradimento del farmaco da parte del paziente. **Risultati:** su 21 soggetti, 20 hanno portato a termine lo studio, 1 ha interrotto precocemente per effetti collaterali.

Pur passando direttamente a Semaglutide 0,5 mg, i soggetti che ben tolleravano il precedente GLP-1-RA non hanno manifestato un aumento di effetti collaterali. Nella maggior parte dei soggetti vi è inoltre stato un miglioramento in termini di compenso glicemico e/o in termini di peso. L'85% dei pazienti riferiva di avere meno fame dopo il cambio di terapia; il 95% dei pazienti era soddisfatto del nuovo farmaco. **Conclusioni:** passando da un GLP-1-RA a posologia massimale a Semaglutide, è possi-

bile prescrivere direttamente la posologia di 0,5 mg e poi 1 mg senza incrementare gli effetti collaterali. In questi pazienti Semaglutide 1,0 mg ha migliorato il compenso glicemico e il peso ed è risultato gradito ai pazienti.

ABITUDINI ALIMENTARI IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2 (DMT2) IN TRATTAMENTO "ADD-ON" CON GLP1-RA SETTIMANALE

Pagani M¹, De Mori V¹, Fadda F², Balini A¹, Berzi D¹, Forloni F¹, Merregalli G¹, Franzetti P², Bossi AC¹

¹UOC Malattie Endocrine e Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest, Treviglio (BG); ²ASST Valle Olona, Gallarate (VA)

Introduzione: Dulaglutide (D) è un agonista recettoriale long-acting del GLP-1 utilizzato nel DMT2 per gli effetti ipoglicemizzanti e per le azioni extra-glicemiche, come la perdita di peso in soggetti sovrappeso/obesi. Una attenta Terapia Medico Nutrizionale (TMN) associata potrebbe permettere un più efficace raggiungimento degli obiettivi clinici. **Scopo:** lo studio osservazionale prospettico condotto su pazienti con DMT2 in sovrappeso o obesi e in trattamento con metformina (Met) a cui è stato proposto "add-on" di D, vuole verificare l'efficacia di una TMN personalizzata. **Materiali e Metodi:** sono stati arruolati 28 soggetti maggiorenni (19 M, 9 F), età media 60,3±9,3 anni, con durata media di malattia 10±5 anni. Dopo rilevazione degli indici nutrizionali ed antropometrici (compresa valutazione bioimpedenziometrica) ad ognuno è stato consegnato un diario alimentare sulla cui base è stato predisposto un piano nutrizionale ipocalorico personalizzato; i pazienti sono stati seguiti con follow-up semestrale, anche con somministrazione dei questionari sulla dimensione del sapere in ambito diabetologico, dell'ATT19 e del PAID5. **Risultati:** i dati preliminari a 12 mesi evidenziano una riduzione dell'introito calorico: 2000±313 vs 1574±187 kcal/die, e una migliore aderenza alle % di macronutrienti consigliati dagli Standard italiani per la Cura del Diabete (CHO 38,4 vs 52 %, Proteine 13 vs 22 %, Lipidi 27,4 vs 24,4%). Si è osservato un miglioramento significativo dei parametri antropometrici: peso iniziale 93,6±14,3 vs 89,9±15kg; BMI 33,1±4 vs 31,6±4 kg/m²; circonferenza vita 109±4 vs 105±13 cm; circonferenza fianchi 110±13 vs 107±8,7 cm; massa grassa 40,1±6 vs 37±7 %. Si è evidenziato anche un miglioramento nell'ambito

della conoscenza del diabete, un maggior grado di adattamento psicologico alla patologia, un minor affanno emozionale legato al diabete. **Conclusioni:** il trattamento farmacologico con “add-on” di D affiancato alla TMN permette un più efficace raggiungimento degli obiettivi terapeutici, con miglioramento della qualità alimentare. Risulta quindi opportuno associare una adeguata TMN alla terapia farmacologica.

VALUTAZIONE DEL GRADO DI FIBROSI EPATICA NEI SOGGETTI CON ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO PRIMA E DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

Grancini V, Gaglio A, Resi V, Palmieri E, Giarratana L, Orsi E

Fondazione IRCCS CA' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano, UO Endocrinologia

Introduzione: il diabete epatogeno è una nota complicanza della cirrosi e la sua prevalenza aumenta all'aumentare della gravità della patologia epatica. Non sono al momento disponibili dati che correlino la persistenza di alterazioni del metabolismo glucidico post trapianto e il possibile sviluppo di fibrosi a livello dell'organo trapiantato. **Scopo:** valutare il grado di fibrosi epatica in relazione alla presenza di diabete in soggetti con cirrosi e valutare l'eventuale influenza della persistenza di diabete post trapianto sull'insorgenza di fibrosi de novo nell'organo trapiantato. **Materiali e Metodi:** sono stati valutati 87 soggetti affetti da cirrosi. Il grado di fibrosi è stato stimato utilizzando gli indici Fibrosis-4 Score (FIB-4) e l'Aspartate to Platelet Ratio Index (APRI), che, in letteratura, meglio correlano con il grado di stiffness riscontrato al fibroscan. 78 soggetti appartenenti a tale popolazione sono stati sottoposti a trapianto di fegato e sono stati rivalutati a 2 anni dall'intervento tramite gli stessi indici. **Risultati:** nella valutazione pretrapianto, 39 degli 87 soggetti sono risultati diabetici. Entrambi gli indici FIB-4 e APRI si sono dimostrati significativamente più elevati in tali pazienti rispetto ai non diabetici (rispettivamente: 12.21 ± 8.27 vs 7.97 ± 6.89 , $p=0.01$ e 2.92 ± 2.62 vs 1.75 ± 1.59 , $p=0.01$). Dopo 2 anni dal trapianto, 35 dei 78 soggetti erano ancora diabetici e mostravano nuovamente, rispetto ai non diabetici, un FIB-4 significativamente più alto (3.22 ± 2.80 vs 2.13 ± 1.51 , $p=0.03$). **Conclusioni:** gli aumentati indici di fibrosi riscontrati nei soggetti

diabetici con cirrosi rispecchiano il più avanzato stadio di epatopatia rispetto ai non diabetici. La persistenza di diabete espone inoltre i soggetti sottoposti a trapianto a un aumentato rischio di sviluppo di fibrosi a carico dell'organo neotrapiantato, con possibile conseguente peggioramento degli outcomes a lungo termine in questa popolazione.

EFFETTI DELLA GESTIONE PROFESSIONALE E DOMICILIARE NELLA TERAPIA PARODONTALE NON CHIRURGICA SUGLI INDICI PARODONTALI E SUL COMPENSO GLICEMICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 1

Rizzotto S¹, Butera A¹, Scribante A¹, Granata M¹, Lucotti P², Sprio E², Lovati E², Di Sabatino A²

¹Dipartimento di Scienze Diagnostiche Clinico-Chirurgiche e Pediatriche, Università di Pavia; ²Dipartimento di Clinica Medica 1, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

Introduzione: la parodontite rappresenta una delle comuni comorbidità del diabete. Secondo recenti studi, una attenta igiene orale sembra associarsi ad un miglior andamento glicemico. **Scopo:** valutare gli effetti della terapia parodontale non chirurgica sul compenso glicemico in pazienti con DM1. **Materiali e Metodi:** 36 soggetti con DM1 sono stati arruolati con randomizzazione 1:1. Il Gruppo Attivo (GA) ha ricevuto terapia parodontale non chirurgica (igiene orale professionale trimestrale, applicazione mensile di acqua ozonizzata e uso quotidiano di dentifricio e collutorio specifici); il Gruppo Controllo (GC) è stato sottoposto esclusivamente ad igiene orale professionale trimestrale e applicazione mensile di acqua ozonizzata. In entrambi i gruppi sono stati raccolti indici parodontali (PPD, BOP e PI) e il dosaggio di HbA1c mensilmente. Per un totale di 6 mesi. **Risultati:** in entrambi i gruppi si è rilevata una diminuzione di tutti gli indici parodontali: PPD (profondità di sondaggio parodontale): -0.3 mm in GA e GC; BOP (indice di sanguinamento al sondaggio): -5.7% in GA, -4.6% in GC; PI (indice di placca): -47.4% in GA e -14.9% in GC. È stata osservata inoltre una riduzione dei valori di HbA1c in GA, (da 6.9% a 6.4%), mentre è rimasta invariata in GC. **Conclusioni:** richiami frequenti di igiene orale professionale, associati all'utilizzo professionale di acqua ozonizzata e ad una terapia domiciliare con utilizzo quotidiano di collutori al domi-

cilio, migliora alcuni indici parodontali e riduce i livelli di HbA1c.

I NUTRACEUTICI NELLA TERAPIA DEL DIABETE GESTAZIONALE: UNA NUOVA FRONTIERA?

Sprio E, Lovati E, Lucotti P, Iadarola C, Di Sabatino A
Dipartimento di Clinica Medica, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

Introduzione: il trattamento di prima scelta nel diabete gestazionale (GDM) è la Terapia Medica Nutrizionale (TMN). Se inefficace, il ricorso alla terapia insulinica è scelta obbligata, non essendo consentito l'impiego di farmaci ipoglicemizzanti orali. Tuttavia, diversi nutraceutici che agiscono nella modulazione del picco glicemico postprandiale potrebbero trovare un razionale in questa condizione. **Scopo:** valutare se in un campione di donne con GDM in TMN, un'integrazione a base di *Ascophilyum Nodosum* e *Fucus Vesiculosus*, migliori le glicemie postprandiali e riduca il ricorso all'insulina. **Materiali e Metodi:** un gruppo di 35 donne con GDM che ha assunto un integratore a base di *Ascophilyum Nodosum* e *Fucus Vesiculosus* ai pasti principali, in aggiunta alla TMN (GI), è stato confrontato un gruppo di controllo di 35 donne in sola TMN (GC). Durante i controlli bisettimanali venivano valutati l'aderenza alla dieta, all'assunzione dell'integratore e all'automonitoraggio glicemico oltre al compenso glicometabolico, all'andamento clinico della gravidanza e la crescita fetale. **Risultati:** in GI, 29 donne su 35 hanno proseguito la supplementazione fino al termine della gravidanza. Di queste, 20 hanno assunto l'integratore regolarmente a tutti i pasti, mentre 9 hanno ammesso una scarsa compliance terapeutica. Sebbene non siano state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, rispetto a GC, il gruppo GI ha presentato un minor ricorso alla terapia insulinica rapida e una più marcata riduzione della glicemia un'ora dopo i pasti. Inoltre, nel gruppo GI le madri e i neonati hanno sviluppato meno complicanze rispetto ai controlli, seppur in modo non significativo. **Conclusioni:** studi più ampi sull'uso dei nutraceutici nelle donne affette da GDM, potrebbero suggerire nuovi approcci terapeutici che si dimostrino sicuri, sostenibili economicamente e graditi dalle pazienti.

TECNOLOGIA E RISCHIO DI LGA NEL DIABETE DI TIPO 1 IN GRAVIDANZA

Dodesini AR¹, Galliani S¹, Ciriello E², Corsi A¹, Scaranna C¹, Giunta MR², Bellante R¹, Lepore G¹, Trevisan R¹

¹ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo, UOC Malattie Endocrine 1 - Diabetologia; ²ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo, UOC Ginecologia e Ostetricia

Introduzione: l'utilizzo della tecnologia in gravidanza ha determinato una significativa riduzione degli esiti perinatali gravi per le donne con diabete di tipo 1 (DMT1), ma è stato osservato un trend opposto sul numero di bambini nati grandi per l'età gestazionale (LGA) e le complicanze associate, come ipoglicemia neonatale, distocia di spalla e ricovero in Terapia Intensiva Neonatale. Sebbene sia ben noto come l'esposizione all'iperglicemia svolga un ruolo importante nel determinare la crescita fetale, le donne DMT1, pur raggiungendo buoni livelli di A1c in gravidanza, continuano ad avere un alto rischio di eccessiva crescita fetale che porta a neonati LGA e macrosomia. **Scopo:** valutare la relazione tra controllo metabolico materno durante la gravidanza e il rischio di LGA in gravidanze di donne DMT1. **Materiali e Metodi:** sono stati analizzati i dati metabolici di 24 donne DMT1 in gravidanza (età media al parto: 32,7±3,8 anni; durata media del diabete: 15,3±7,4 anni; A1c media a inizio: 52±9 e fine gravidanza: 47,1±9,2 mmol/mol) trattate con SAP-therapy con sistema pLGS (n=15) o MDI associata a CGM (n=9) e dei loro 26 neonati [5 pretermine (<37 settimane), 8 con ipoglicemia alla nascita (<45 mg/dl)] in cura presso l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo dal 2016 a maggio 2020. Per ogni trimestre sono stati confrontati i valori di A1c e la media delle glicemie (misurate ogni 5 minuti con il CGM). **Risultati:** dei 26 neonati, 16 sono risultati LGA (62%). Fra i parametri antropometrici materni è stata rilevata una relazione significativa tra BMI pre-gravico e LGA (p<0,002). Mentre non è emersa con A1c nei tre trimestri, è stata riscontrata una relazione significativa tra l'andamento glicemico medio materno in tutti i trimestri di gravidanza e rischio di LGA (vedi tabella). **Conclusioni:** pur con i limiti della numerosità campionaria, il nostro studio rileva come un elevato BMI materno a inizio gravidanza possa favorire il rischio di neonati LGA e fra i parametri metabolici appaia preponderante il ruolo dell'andamento glicemico durante la gravidanza rispet-

to alla sola emoglobina glicata nel determinare tale rischio. Il monitoraggio in continuo del glucosio si conferma quindi un valido supporto nella gestione del DMT1 in gravidanza, fornendo un quadro più completo dell'andamento glicemico materno, non possibile da ottenere con il dosaggio della sola A1c, per contribuire a migliorare gli esiti neonatali.

	LGA (n=16)	AGA (n=10)	p-value
BMI pre-gravidico medio (Kg/m ²)	25,3±3,1	21±3,2	0,002
Glicemia media ± DS I trimestre (mg/dl)	140,3±12,8	125,8±12,6	0,02
Glicemia media ± DS II trimestre (mg/dl)	137,1±14,7	121,7±12,3	0,01
Glicemia media ± DS III trimestre (mg/dl)	138,6±13,6	125,7±17,7	0,05
A1c I trimestre (mmol/mol)	53±8	50±10	0,47
A1c II trimestre (mmol/mol)	45±8	44±10	0,86
A1c III trimestre (mmol/mol)	48±8	46±11	0,60

=16) AGA (n=10)

POSTER NON DISCUSSI

COMPENSO GLICEMICO E PRERICOVERO RIDUCONO LE COMPLICANZE NEUROCHIRURGICHE IN PAZIENTI CON DMT2

Formentano A¹, Bellante R², Scaranna C², Lepore G², Trevisan R²

¹ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano, SC Neuro-rianimazione; ²ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo, USC Mal. Endocrine 1 - Diabetologia

Scopo: scopo dello studio è stato valutare in pazienti con DMT2 sottoposti ad intervento di Neurochirurgia (NCH) in elezione le relazioni tra esiti post-operatori e durata della degenza con compenso glicemico, durata e presenza di complicanze tardive del diabete, terapia steroidea preoperatoria ed effettuazione del prericovero. **Casistica:** sono stati valutati tutti gli 82 pazienti con DMT2 (58,5%

M, età 67,6±9,8 anni, durata diabete 9,6±8,6 anni) sottoposti ad intervento NCH in elezione presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda nel periodo di 1 anno; 7 erano in terapia dietetica, 42 con ipogl.oral (IO) e/o GLP1-RA, 20 con insulina, 13 con insulina+IO e/o GLP1-RA. **Risultati:** al momento del ricovero l'HbA1c era 57±16,6 mmol/mol, il BMI 28,1±5,3 kg/m². La durata media della degenza è stata 17,2±19,7 giorni. Una degenza più lunga era associata a terapia insulinica (23,9± vs 12,8 giorni con altre terapie, p=0,011), terapia steroidea preoperatoria (p=0,036), non effettuazione del prericovero (p=0,048), complicanze post-operatorie (p<0,005). I 49 pazienti (59,7%) con complicanze post-operatorie avevano peggior compenso glicemico (HbA1c 60,4±18,3 vs 52±15,5 mmol/mol, p=0,025), più lunga degenza (24,1±14,1 vs 14,2±12,1 giorni; p=0,036), minor utilizzo del prericovero (47,9±48 vs 69,6±46%, p=0,049) rispetto a quelli senza complicanze. All'analisi multivariata le complicanze post-operatorie risultano correlate (p<0,05) ai livelli di HbA1c ed al grado di complessità dell'intervento. **Conclusioni:** in pazienti con DMT2 sottoposti ad interventi di NCH in elezione una durata più lunga della degenza è risultata associata all'utilizzo di terapia steroidea, frequente in tali patologie, ed al trattamento insulinico. L'ottimizzazione del compenso glicemico prima dell'intervento, conseguita anche grazie al prericovero, permette di ridurre la frequenza delle complicanze post-operatorie.

ANISOCORIA PATOLOGICA IN PAZIENTE DIABETICO ANZIANO: LA PUPILLA DI ADIE COME MANIFESTAZIONE DELLA NEUROPATIA AUTONOMICA

Desenzani P¹, Tusi MC¹, Mascadri C¹, *Faustini C², *Bonetti S²

¹UOS Diabetologia; ²UOC Medicina Indirizzo Geriatrico, PO Montichiari ASST Spedali Civili Brescia

L'anisocoria è un segno clinico oculare caratterizzato da una differenza di diametro tra le due pupille. Può essere una manifestazione fisiologica nel 20% dei casi circa, se la differenza è minore di 1 mm; le manifestazioni patologiche dipendono da un danno a carico del sistema parasimpatico, con evidenza di midriasi (paralisi del III nervo cranico, aneurisma cerebrale, pupilla tonica di Adie) o del sistema simpatico con evidenza di miosi (sindrome di Horner, chirurgia oculare, iridociclite). Giunge alla nostra osservazione presso l'ambulatorio di Diabetologia

un paziente di 83 anni affetto da diabete mellito di tipo 2 di lunga durata, in terapia con ipoglicemizzanti orali (incretinomimetico e metformina), cardiopatia ischemica cronica in esiti di coronarosclososi con malattia dei due vasi e polineuropatia periferica sensitivo motoria. Presenta come comorbidità leucoplastrinopenia da deficit di vitamina B12 secondaria ad anemia perniciosa, in terapia con vitamina B 12 per via parenterale mensile, vitiligo nel contesto di verosimile sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 3 ed ipertensione arteriosa (in terapia con Ace inibitore e diuretico tiazidico). Il dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei risultano nella norma. Il paziente presenta ottimo controllo glicometabolico (ultimo valore di HbA1c 6.8%, glicemia media a digiuno 112 mg/dl, normofunzione renale senza microalbuminuria, non retinopatia diabetica). All'esame obiettivo riscontro di anisocoria con pupilla sinistra maggiore della destra; inoltre iporeflessia dei ROT arti inferiori, ipotensione ortostatica (140/80 in clinostatismo, 110/70 in ortostatismo) e tachicardia fissa non responsiva al deep breathing. Il paziente non presenta altri deficit neurologici, non lamenta cefalea, né vomito, né bradicardia, né storia di trauma recente o pregresso. Non sapendo riferire se tale anomalia fosse presente in precedenza, si invia il paziente presso il locale Pronto Soccorso dove esegue TC encefalo urgente e visita neurologica, che consentono di escludere lesioni ischemiche/emorragiche e neurologiche acute. Viene successivamente consigliata angiogramma encefalo e tronco encefalico, con esito negativo; la visita oculistica evidenzia midriasi fissa all'occhio sinistro con pupilla non reagente, pupilla destra normoreagente; non vi è ptosi né anomalia della motilità oculare, ed anche il consulente oculista, al di là dell'asimmetria pupillare, non rileva altre anomalie. Tale specialista esegue il test alla pilocarpina diluita con riscontro di costrizione della pupilla sinistra midriatica, ponendo in questo modo diagnosi di pupilla tonica di Adie. Si tratta di una condizione benigna cronica dovuta ad una disfunzione del sistema parasimpatico; nel caso del nostro paziente, diabetico da più di 20 anni, questa anomalia oculare si colloca, verosimilmente, nel contesto di una neuropatia autonoma che è importante riconoscere e trattare, in quanto correlata ad un aumentato rischio di cardiopatia ischemica silente. Pertanto il paziente viene sottoposto ad ecocardiostress farmacologico (esito negativo per ischemia inducibile), ECG Holter (persistenza di ritmo

sinusale, fc tendenzialmente elevata con scarsa variabilità) ed ABPM (quadro di non dipping notturno). Al fine di evitare episodi sincopali legati all'ipotensione ortostatica viene modificata la terapia antiipertensiva con sospensione del diuretico ed introduzione di Beta bloccante: a tal riguardo si rammenta di eseguire sempre valutazioni ed eventuali modifiche della terapia cardiovascolare sulla base della misurazione della PA del paziente in ortostatismo. In considerazione della neuropatia periferica e dell'anemia perniciosa si decide di sospendere la terapia con metformina ed aggiungere alla terapia con incretina il pioglitazone associati in un'unica compressa al fine di aumentare l'aderenza terapeutica. Da non dimenticare l'intervento sullo stile di vita, consigliando una abbondante idratazione con acqua ed utilizzo delle calze elastiche durante la stazione eretta.

POSSONO GLI INIBITORI DELL'ENZIMA DPP4 RALLENTARE L'INFEZIONE DA SARS COVID-19?

Mantovani E, Malaspina A

Diabetologia, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

Introduzione: a seguito del lavoro pubblicato su Diabetes Research & Clinical Practice dal professor Gianluca Iacobellis direttore del servizio di diabetologia dell'Ospedale Universitario di Miami, in cui si sospetta che il SARS COVID 2 possa penetrare nell'organismo umano tramite i recettori dpp4. **Scopo:** abbiamo selezionato 130 pazienti diabetici in terapia con inibitori del dpp4, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e alogliptin, che non hanno avuto infezioni da COVID-19 dimostrate con tac torace negativa e tampone negativo. **Materiali e Metodi:** selezionando questi, più altri 130 pazienti COVID positivi (non in terapia con inibitori del dpp4)* e "matchandoli" per età, sesso, bmi e terapia antidiabetica, è emerso che in questo secondo gruppo di pazienti, pochissimi, erano in terapia con gli inibitori del dpp4. **Risultati:** questa prima osservazione che andrà in seguito ampliata, sembra avere suggerito come questi farmaci antidiabetici abbiano un effetto positivo sulla malattia provocata dal COVID-19.

PREVALENZA DI STEATOSI E FIBROSI EPATICA IN ADULTI STATUNITENSIS AFFETTI DA DIABETE TIPO 2

Ciardullo S^{1,2}, Monti T³, Perseghin G^{1,2}

¹Università degli studi di Milano-Bicocca, Scuola di Medicina e Chirurgia; ²Policlinico di Monza, Dipartimento di Medicina e Riabilitazione; ³Università degli studi di Milano-Bicocca, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi

Introduzione: il diabete di tipo 2 (DT2) è un importante fattore di rischio per la progressione dell'epatopatia metabolica a stadi di fibrosi epatica avanzata; tuttavia le linee guida internazionali forniscono raccomandazioni contrastanti circa la necessità di effettuare uno screening in questi pazienti. **Scopo:** testare la strategia di screening di pazienti con DT2 mediante elastografia epatica (Fibroscan) **Materiali e Metodi:** studio cross-sectional relativo ad adulti statunitensi affetti da DT2 partecipanti al ciclo 2017-2018 del National Health and Nutrition Examination Survey sottoposti ad elastografia epatica. Steatosi e fibrosi epatiche sono state identificate mediante il valore mediano di Controlled Attenuation Parameter (CAP) e di Liver Stiffness Measurement (LSM), rispettivamente. **Risultati:** tra gli 825 pazienti inclusi nello studio (età: 60.1±1.2 anni, BMI: 32.4±0.63 kg/m², 54% maschi) 486 (58.9%) sono stati valutati mediante sonda M e 339 (41.1%) mediante sonda XL. La prevalenza di steatosi epatica (CAP≥248 db/m) è stata dell'85.4%, quella di fibrosi avanzata (LSM≥9.6 Kpa) del 17.8% e quella di cirrosi (LSM≥13 Kpa) del 9.9%. Nel modello di regressione logistica multivariata BMI, etnia non afro-americana e livelli di ALT si sono dimostrati predittori indipendenti di steatosi, mentre BMI, etnia non afro-americana, livelli di AST e GGT si sono dimostrati predittori indipendenti di fibrosi epatica avanzata. **Conclusioni:** i pazienti con DT2 presentano un'elevata prevalenza di steatosi e fibrosi epatica avanzata ed un ruolo preponderante è svolto dall'obesità. I nostri risultati supportano lo screening di queste condizioni nei pazienti diabetici.

HYBRID CLOSED LOOP E ALGORITMO MIGLIORANO IL CONTROLLO METABOLICO IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 1

Lunati ME¹, Morpurgo P¹, Rossi A¹, Gandolfi A¹, Bolla A¹, Vallone L¹, Montefusco L¹, Volpi G¹, Argenti S¹, Fiorina P^{1,2}
¹Ospedale Fatebenefratelli-Sacco, Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Milano, ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, "L. Sacco", Università di Milano, Milano

Introduzione: i microinfusori caratterizzati da sistema integrato PLGS (Predictive low-glucose suspend) e sistema HCL (Hybrid Closed Loop) possono migliorare il controllo metabolico nei pazienti affetti da DM tipo 1. **Scopo:** il presente è uno studio retrospettivo, monocentrico, osservazionale, teso a valutare gli effetti sul controllo metabolico e sulla variabilità glicemica dei sistemi PLGS e HCL, confrontati con soggetti in trattamento con SAP (sensor-augmented pump)-therapy. **Materiali e Metodi:** sono stati analizzati retrospettivamente 80 pazienti afferenti ai nostri ambulatori, affetti da DM1, in trattamento insulinico mediante microinfusore abbinato a sensore glicemico in continuo. **Risultati:** 42 pazienti (età media 51.8±15.1 aa, F/M 20/22), in trattamento con sistema HCL (Minimed 670G, Medtronic, Northridge, CA) o PLGS (Minimed 640G, Medtronic, Northridge, CA) (Gruppo 1), sono stati confrontati con 38 soggetti in SAP-therapy (età media 46.9±11.1 aa, F/M 15/23) (Gruppo 2). I due gruppi sono risultati comparabili per età (p=0.21), sesso (p=0.5) e BMI (25.3±4.1 versus 25.3±3.6 kg/m², p=0.9). Il tempo medio di utilizzo è stato di 3.5±1.9 aa. I pazienti classificati come Gruppo 1, hanno mostrato un percentuale di time in range (TIR, definito come glicemie interstiziali comprese tra 70 e 180 mg/dL) significativamente maggiore rispetto al Gruppo 2 (69±14.3% versus 56±15.9%, p<0.001) e valori mediamente inferiori di HbA_{1c}, anche se in maniera non statisticamente significativa (7.3±0.9% vs 7.6±0.8%, NS). Inoltre, il Gruppo 1 ha mostrato un ridotto tempo trascorso in ipoglicemia (TBR - Time Below Range) rispetto ai soggetti appartenenti al Gruppo 2 (2.6±2.3% versus 5.4±6.5%, p=0.05). **Conclusioni:** i sistemi PLGS e HCL, rispetto alla standard SAP-therapy, sono più efficaci nel migliorare il controllo metabolico e nel ridurre il rischio ipoglicemico in pazienti affetti da DM T1, pertanto riducendo in rischio di complicanze acute e croniche caratteristiche della patologia.

L'IMPATTO NEGATIVO DEL DIABETE SULLA PROGNOSI DEL COVID-19 NON È LEGATO AD UN DEFICIT DELLA RISPOSTA UMORALE

Lampasona V, Secchi M, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Marzinotto I, Davalli A, Caretto A, Laurenzi A, Martinenghi S, Molinari C, Vitali G, Scavini M, Tresoldi C, Rovere-Querini P, Ciceri F, Bosi E, Piemonti L

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduzione: la relazione tra diabete e risposta umorale nei confronti del virus SARS-Cov-2 non è ancora stata studiata. **Scopo e Metodi:** utilizzando metodi di misurazione degli anticorpi altamente specifici e sensibili (immunoprecipitazione in fase liquida) abbiamo caratterizzato la risposta IgG, IgM e IgA contro la porzione S1+S2 e il dominio Receptor Binding Domain della proteina S (Spike), e la proteina nucleocapside del virus SARS-Cov-2 in una coorte di 509 pazienti consecutivi con diagnosi di COVID-19 seguiti prospetticamente presso l'Ospedale San Raffaele. **Risultati:** dei 509 pazienti con diagnosi di COVID-19, 139 (27.3%) avevano una diagnosi di diabete (90 diagnosi precedente, 49 diagnosi concomitante). La presenza di diabete era significativamente associata a età più avanzata, BMI più elevato, maggiore prevalenza di comorbidità (ipertensione, IRC e CAD). I pazienti sono stati classificati in sei classi in base alla gravità del decorso della malattia: 1) dimessi senza ricovero in ospedale (11,2%); 2) e 3) ospedalizzati (≤ 7 giorni, 15,3%; >7 giorni 45,6%); 4) e 5) ricoverato in ospedale e poi in terapia intensiva (vivi, 9,6%; deceduti, 5,9%); 6) ricoverati in ospedale e deceduti (12,4%). Dalla classe 1 alla classe 6 la prevalenza del diabete è aumentata progressivamente (15.8%, 12.8%, 25%, 32.7%, 60%, 44.4% rispettivamente; $p < 0.001$). Il diabete è risultato fattore di rischio indipendente per mortalità (HR 2.275; $p = 0.007$) in analisi multivariata. A dispetto dell'impatto sull'outcome clinico, nella popolazione di pazienti con COVID-19 inclusa in questo studio, la presenza di diabete non ha influenzato in maniera qualitativa o quantitativa la risposta umorale contro il virus SARS-Cov-2. **Conclusioni:** la presenza di una diagnosi di diabete è associata ad un aumento della gravità di malattia e di mortalità in COVID-19. Questo eccesso di rischio non è associato a un ritardo nell'insorgenza della risposta umorale contro SARS-Cov-2.

LA TECNOLOGIA IN AIUTO AL DIABETE

Rotunno F¹, Alzani M¹, La Porta G¹, Malagola C², Dura-torre E²

¹Università degli Studi dell'Insubria, Scuola di Specializzazione in Geriatria; ²ASST Sottelaghi Varese - Ospedale di Luino, S.C. Medicina Generale

La gestione della terapia insulinica non è agevole ed espone a rischio di ipoglicemia, per evitare la quale si tende a mantenere la glicemia più alta del dovuto, con il conseguente effetto negativo sul controllo glicemico complessivo. Al riguardo sappiamo che il miglior rapporto benefici/eventi avversi si ottiene con Hb glicata 7,5%, quando, invece, la letteratura ci dice che la prevenzione del rischio di complicanze diabetiche si ottiene con Hb glicata inferiore a 7%. La cura del diabete insulino trattato, quindi, rappresenta un effetto cosmetico sulla glicemia, ma non garantisce un'adeguata prevenzione di complicanze. La tecnologia ha permesso di sviluppare microinfusori: questi apparecchi hanno permesso una più corretta erogazione di insulina che avviene a quantitativi fratti nell'arco delle 24 ore e non dà luogo, invece, ad accumuli sottocutanei dai quali, poi, l'insulina dovrebbe diffondere più o meno uniformemente nelle 24 ore: per esperienza sappiamo che ciò è praticamente utopistico, in quanto la distribuzione dell'insulina non avviene in maniera lineare, ma comunque dà luogo ad una curva che, raggiunto l'apice, può essere responsabile di ipoglicemia, tanto più pericolosa se consideriamo che l'insulina basale normalmente viene somministrata *bed time* e l'apice della curva, quindi, si raggiunge durante le ore del sonno notturno. Il ricorso al microinfusore previene tutto questo ma, di più, permette di modulare l'erogazione nelle diverse ore della giornata, tenendo conto dell'attività fisica e dei periodi di riposo: insomma una erogazione decisamente più fisiologica. Lo sviluppo di sistemi ad ansa chiusa riesce a migliorare il profilo glicemico: la possibilità di aumentare l'erogazione in occasione di iperglicemia e di interrompere l'erogazione in previsione di ipoglicemia serve a rendere stabile la curva glicemica, esattamente come avviene fisiologicamente, per cui non si avranno più escursioni tra ipo ed iperglicemie, ma i valori glicemici saranno contenuti entro un range di pressoché normalità, tra 80 e 180 mg/dl nel caso clinico che presentiamo. C.S. è un giovane maschio, nato nel 1962, diabete di tipo 1 dall'età di 18 anni, in terapia multiniettiva. La-

vora come gruista e palista, attività che lo costringe lontano da casa 12 ore al giorno, calcolando le ore di lavoro, la pausa pranzo ed il tempo necessario per raggiungere il cantiere e ritornare a casa. Il compenso glicemico è inesistente, con Hb glicata sempre superiore a 9%. Nel 2008 applica un microinfusore: la qualità della vita migliora ma, nonostante i continui aggiustamenti della terapia, i risultati sono sempre deludenti. Non c'è miglioramento neanche con l'aggiunta di dapaglifozin nel 2015. L'ultimo valore di Hb glicata con questa terapia è del febbraio 2019: Hb glicata 8,8%. Cambia, quindi, microinfusore ed applica il nuovo sistema ad ansa chiusa, regolato dalle glicemie interstiziali registrate dal sensore. Nel periodo aprile-giugno 2020 registriamo time in range 84%, Hb glicata stimata 6,5%, coefficiente di variazione 31,2%. In conclusione, quindi, la moderna tecnologia viene in aiuto al diabete, riuscendo a risolvere anche situazioni di difficile gestione. Tutto ciò si ripercuote sullo stato di salute complessivo del paziente, riduce il rischio di complicanze, permette un controllo accurato del compenso glicemico, significa, in ultima analisi, risparmio della spesa sanitaria, con minori accessi ambulatoriali (il monitoraggio continuo è decisamente migliore del solo dato bruto di Hb glicata), minor ricorso ad interventi in urgenza per iper/ iperglicemie, minore incidenza di complicanze.

TROMBECTOMIA MECCANICA IN PAZIENTE DIABETICO ANZIANO E POLIPATOLOGICO CON ICTUS CEREBRICO DA OCCLUSIONE DELL'ACI INTRACRANICA SINISTRA: RUOLO DEL DIABETOLOGO IN UNA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

Guarinoni V¹, Bianco G², *Braglia Orlandini F², Desenzani P³

¹UOC Medicina Generale; ²UOC Medicina Indirizzato Geriatrico; ³UOS Diabetologia P.O. Montichiari ASST Spedali Civili Brescia

È giunto alla nostra osservazione presso un reparto di Medicina Interna un paziente di 78 anni, polipatologico, affetto da diabete mellito tipo 2 di lunga durata (superiore ai 30 anni) in terapia mista (insulina basale, incretinomimetico e metformina), encefalopatia vascolare cronica, cardiopatia ipertensiva ed ischemica cronica (coronarosclerosi con pregressa PTCA) e BPCO. Nonostante l'elevata comorbidità il paziente presenta prima del ricovero completa autonomia funzionale con un normale

MMSE e buono controllo glicometabolico (HbA1c di 7.6%) in assenza di ipoglicemie. Giunge in PS per comparsa di vertigini ed instabilità posturale. Subito viene eseguita TC encefalo smdc che evidenzia ipodensità cortico-sottocorticale occipitale destra con infarcimento emorragico compatibile con ischemia subacuta, confermata alla successiva RMN. Successivamente vengono eseguiti ecocardiogramma che evidenzia cardiopatia ipertensiva, ECG sec. Holter con riscontro di costante ritmo sinusale ed ecocolor Doppler TSA che esclude lesioni emodinamicamente significative. Come da indicazioni dello specialista neurologo viene proseguita terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico, già in atto a domicilio, e viene impostata terapia con insulina s.c. con schema di correzione in base a FSI. Dopo 3 giorni di ricovero il paziente presenta comparsa acuta di afasia globale, deviazione dello sguardo verso sinistra ed emiplegia f-b-c destra (NIHSS 24) per cui viene eseguita in urgenza angioTC cerebrale con riscontro di occlusione dell'arteria carotide interna sinistra nel tratto intracranico. Il paziente viene pertanto trasferito presso il presidio centrale ove esegue angiografia in urgenza e, come previsto dalle linee guida, successiva trombectomia meccanica associata ad aspirazione con completa rimozione del coagulo e reperfusion dei vasi. Durante il resto della degenza presso il reparto di Neurologia Vascolare si assiste a progressivo miglioramento dei deficit neurologici con successivo trasferimento presso struttura riabilitativa. Alla dimissione presenta persistenza di ipostenia distale moderata dell'arto superiore, lieve dell'arto inferiore e lieve disartria: il paziente viene dimesso con uno schema di terapia insulinica basal bolus. Il nostro caso clinico ci consente di porre l'attenzione sulla fondamentale gestione multidisciplinare della complicanza acuta della malattia cerebrovascolare nel paziente diabetico. Per quanto riguarda il ruolo del diabetologo in tale gestione, in accordo con quanto di recente pubblicato in letteratura (1), il case report conferma la necessità di considerare l'elevata possibilità che l'ictus ischemico si possa verificare in pazienti con esordio della patologia diabetica nella così detta età di mezzo (rischio del 30% superiore di avere tale complicanza dopo i 60 anni per tale tipologia di pazienti) e pertanto di valutare la durata di malattia come fattore di rischio cerebrovascolare. Da sottolineare inoltre, nel successivo follow-up del paziente in regime ambulatoriale, la disponibilità odierna per il diabetologo di utilizzare

presidi farmacologici come il pioglitazone ed alcuni analoghi del GLP 1 (in particolare dulaglutide e semaglutide) che dispongono di studi clinici di comprovata safety ed efficacia per la prevenzione secondaria della complicanza cerebrovascolare e pertanto utilizzabili, terminata la gestione della fase acuta, come alternativa alla terapia insulinica senza dover inoltre esporre il paziente ad un elevato rischio di ipoglicemia.

1) Yang R et al. *Type 2 diabetes in midlife and risk of cerebrovascular disease in late life: a prospective nested case-control study in a nationwide Swedish twin cohort*. Diabetologia. 2019 Jun 5.

TESI

BIO-MARKERS NON-INVASIVI DI STEATOSI, MA NON DI FIBROSI EPATICA, SONO ASSOCIATI AL DNI IN PAZIENTI CON DMT2

Eleonora Bianconi

Università degli Studi dell'Insubria Scuola di Medicina e Chirurgia - Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

L'associazione fra NAFLD e complicanze microvascolari del diabete, soprattutto la neuropatia, è ancor oggi dibattuta a causa della disponibilità di pochi dati contrastanti. L'obiettivo di questo studio è stato analizzare se gli score non invasivi di steatosi e di fibrosi epatica fossero associati alla presenza di neuropatia sensitivo motoria, arteriopatia periferica, rischio di ulcera e presenza di ulcera in soggetti con DMT2. Abbiamo quindi analizzato in modo retrospettivo i dati relativi a 334 pazienti con DMT2 afferenti al nostro ambulatorio dedicato alla vasculopatia ed alla neuropatia diabetica da settembre 2018 a febbraio 2020 (F: 115; età 64±23 anni). La presenza di neuropatia è stata definita mediante il Diabetic Neuropathy Index (DNI). Per la valutazione della steatosi epatica sono stati utilizzati gli indicatori non invasivi FLI, RIDGE score e HIS; mentre il grado di fibrosi è stato definito utilizzando FIB-4, AST to ALT ratio e APRI. Il visceral adiposity index (VAI) è stato invece utilizzato per la valutazione dell'adiposità viscerale. La diagnosi di neuropatia diabetica è stata effettuata in 122 pazienti, caratterizzati da un'età e durata di malattia maggiori. La neuropatia è risultata correlare con un'aumentata prevalenza di steatosi epatica (FLI, $p=0.03$) e di adiposità viscerale ($p=0.025$) anche aggiustando l'analisi per età, sesso, durata di malattia e funzionalità renale. Al contrario non è stata identificata

un'associazione tra la neuropatia periferica e i bio-marcatore non invasivi di fibrosi epatica. In conclusione il nostro studio ha evidenziato che NAFLD e adiposità viscerale, ma non fibrosi epatica, risultano indipendentemente associate alla neuropatia diabetica. Questo risultato introduce il potenziale ruolo delle modifiche sullo stile di vita come possibili nuovi approcci terapeutici per la prevenzione ed il trattamento della neuropatia diabetica.