

# il Diabete

Vol. 31, N. 1, marzo 2019



## – RASSEGNE

La glicemia alla prima ora post-carico come nuovo marcatore di rischio cardio-metabolico

Analoghi dell'insulina e cancro

La persona con diabete tipo 1 e le immersioni subacquee

## – EDITORIALI

Diabete, tabagismo e disassuefazione dal fumo

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Associazione tra fumo di sigaretta e diabete mellito in una popolazione coreana costituita da 145.000 soggetti stratificati sia tramite questionari che tramite valutazione della concentrazione urinaria di cotinina

## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

Nuovi antigeni beta cellulari: possibili applicazioni diagnostiche e terapeutiche

## – AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE

Quando il diabete mellito di tipo 2 non basta: un caso di MODY misconosciuto

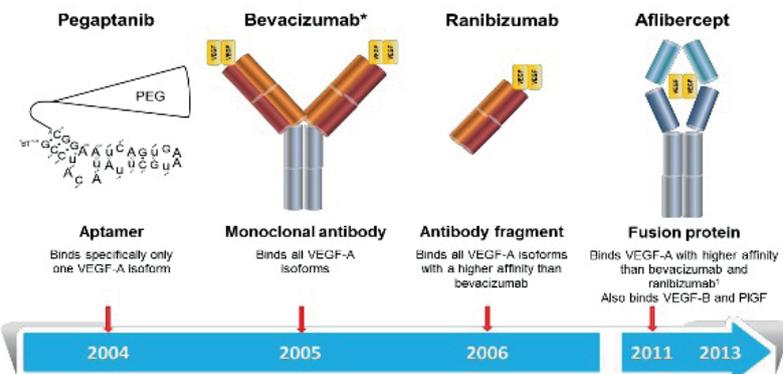
## – VITA DELLA SID

Congresso interassociativo AMD-SID Regione Veneto

XX Riunione scientifica annuale regionale SID-AMD, Regione Sardegna

Congresso Regionale Intersocietario SID-AMD Regione Toscana

## Anti VEGF Therapy: Agents



# 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)

PLATINUM CIRCLE



GOLDEN CIRCLE



SILVER CIRCLE



## Sommario

### - RASSEGNE

- 1 **La glicemia alla prima ora post-carico come nuovo marcatore di rischio cardio-metabolico**  
*Teresa Vanessa Fiorentino*
- 12 **Analoghi dell'insulina e cancro**  
*Laura Sciacca, Agostino Milluzzo*
- 22 **La persona con diabete tipo 1 e le immersioni subacquee**  
*Matteo Andrea Bonomo, Giovanni Careddu, Gerardo Corigliano, Paolo Di Bartolo, Pasquale Longobardi, Andrea Fazi, Elena Cimino, Elena Gamarra, Umberto Valentini*
- 41 **- EDITORIALI**
- Diabete, tabagismo e disassuefazione dal fumo**  
*Davide Campagna, Angela Alamo, Enrico Mondati, Riccardo Polosa*
- 53 **- AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI M.L. HRIBAL  
**Associazione tra fumo di sigaretta e diabete mellito in una popolazione coreana costituita da 145.000 soggetti stratificati sia tramite questionari che tramite valutazione della concentrazione urinaria di cotinina**
- 55 **- JOURNAL CLUB**
- 57 **- MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE** A CURA DI L. MARSELLI  
**Nuovi antigeni beta cellulari: possibili applicazioni diagnostiche e terapeutiche**  
*Roberto Mallone*
- 63 **- AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE** A CURA DI F. DOTTA, A. SOLINI  
**Quando il diabete mellito di tipo 2 non basta: un caso di MODY misconosciuto**  
*Carla Maccora, Caterina Formichi*
- 69 **- LA VITA DELLA SID**  
**Congresso interassociativo AMD-SID Regione Veneto**  
**XX Riunione scientifica annuale regionale SID-AMD, Regione Sardegna**  
**Congresso Regionale Intersocietario SID-AMD Regione Toscana**

# il Diabete

---

Vol. 31, N. 1, marzo 2019

**Direzione Scientifica**

Paolo Cavallo Perin, Torino

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2019 SID

Società Italiana di Diabetologia

ISBN: 978-88-6923-406-4

ISSN Stampa 0394-901

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](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://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.

# La glicemia alla prima ora post-carico come nuovo marcatore di rischio cardio-metabolico

Teresa Vanessa Fiorentino

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

## MESSAGGI CHIAVE

- Soggetti con normale tolleranza glucidica ma con glicemia alla prima durante OGTT  $\geq 155$  mg/dl hanno un aumentato rischio di sviluppare diabete tipo 2.
- Elevati valori di glicemia alla prima ora post-carico sono associati ad un aumentato grado di insulino-resistenza e una diminuita funzionalità beta cellulare.
- Un valore di glicemia alla prima ora post-carico  $\geq 155$  mg/dl permette di identificare tra i soggetti con normale tolleranza glucidica un sottogruppo con aumentato rischio di avere danno d'organo cardiovascolare.
- Elevati livelli di glicemia alla prima ora durante OGTT sono associati ad un'aumentata mortalità totale e cardiovascolare.
- Un valore di glicemia alla prima ora post-carico  $\geq 155$  mg/dl permette di identificare un sottogruppo di soggetti all'interno delle categorie di tolleranza glucidica, definite sulla base dei livelli di HbA<sub>1c</sub>, a rischio più elevato di diabete e malattie cardiovascolari.
- L'iperglicemia alla prima ora post-carico permette di identificare un sottogruppo di soggetti all'interno delle categorie di HbA<sub>1c</sub> con aumentato rischio di steatosi epatica.

L'incidenza mondiale del diabete mellito tipo 2 è in continuo aumento. La prevenzione primaria rappresenta la migliore strategia per limitare la morbilità e la mortalità associate al diabete e le conseguenti ripercussioni economiche sul sistema sanitario. Le attuali evidenze scien-

tifiche dimostrano come modifiche dello stile di vita e/o approcci farmacologici possano prevenire o quanto meno ritardare lo sviluppo della malattia diabetica nei soggetti a rischio. È pertanto di fondamentale importanza una precoce identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete che potrebbero maggiormente beneficiare di misure preventive finalizzate a contrastare la progressione della malattia (1). I criteri per definire le condizioni di alterata regolazione glicemica associate ad un aumentato rischio di progressione verso il diabete tipo 2 (denominate anche col termine pre-diabete) hanno subito dei cambia-

## 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](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche 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](http://www.fad.siditalia.it)**

menti negli ultimi anni e tuttora non esiste un consensus internazionale sulla definizione delle categorie di prediabete (Tab. 1) (2). Le due categorie di tolleranza glucidica notoriamente associate ad un aumentato rischio di diabete tipo 2 sono l'alterata glicemia a digiuno (impaired fasting glucose, IFG) e l'alterata tolleranza glucidica (impaired glucose tolerance, IGT). La condizione di IFG viene definita da valori di glicemia a digiuno compresi tra 110-125 mg/dl secondo i criteri proposti dalla World Health Organization (WHO), e da valori di glicemia a digiuno compresi tra 100-125 mg/dl secondo le raccomandazioni dell'American Diabetes Association (ADA) (1-2). Livelli di glicemia dopo 2 ore (2h-PG) dal carico orale di glucosio (OGTT) compresi tra 140 e 199 definiscono la condizione di IGT (1-2). La determinazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) per identificare soggetti con diabete o ad elevato rischio di diabete è stata proposta nel 2009 da un International Expert Committee (IEC) e successivamente, nel 2010, l'ADA ha raccomandato la misurazione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> come test di screening e per la diagnosi del diabete (1-2). Secondo i criteri dell'ADA un valore di HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 6.5% è diagnostico di diabete mellito mentre livelli di HbA<sub>1c</sub> compresi tra 5.7 e 6.4% identificano soggetti con un aumentato rischio di sviluppare diabete (1) (Tab. 1). Le attuali raccomandazioni della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) riprendono i criteri dell'ADA basati sulla misurazione di HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno e 2h-PG per la definizione delle categorie ad elevato rischio di diabete (3).

È stato osservato che circa il 30-40% dei soggetti che sviluppano diabete ha normali livelli di glicemia a digiuno e 2h-PG al basale (4). Tali dati suggeriscono che tra i soggetti con normale tolleranza glucidica (NGT), condizione classicamente ritenuta a basso rischio di diabete, esiste un sottogruppo che ha una maggiore predisposizione a sviluppare diabete. Da queste considerazioni ne deriva che l'esclusiva misurazione di glicemia a digiuno e 2h-PG non è sufficiente a riconoscere tutti i soggetti ad aumentato rischio di diabete.

Negli ultimi anni è emerso che la glicemia alla prima ora durante OGTT (1h-PG) può rappresentare un parametro utile per identificare soggetti ad elevato rischio di diabete (5-15). Diversi valori cut-off di 1h-PG sono stati proposti come marker di elevato rischio di futuro diabete, tuttavia numerosi studi hanno dimostrato in maniera concordante che un valore di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl predice lo

sviluppo di diabete tra i soggetti con NGT. Inoltre, è stato osservato che i soggetti con NGT e iperglicemia ad un'ora durante OGTT presentano non solo un aumentato rischio di sviluppare diabete ma anche un peggior profilo cardiometabolico con un aumentato rischio di danno d'organo e mortalità totale e cardiovascolare (5, 16-26).

In questa rassegna saranno presi in esame gli studi che designano elevati valori di 1hPG come un marker di aumentato rischio di sviluppare diabete. Saranno inoltre riportate le evidenze scientifiche che dimostrano l'associazione tra iperglicemia ad un'ora durante OGTT e fattori di rischio cardio-vascolare, danno d'organo subclinico e aumentato rischio di eventi avversi.

## EPIDEMIOLOGIA DELL'IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT

Numerosi studi condotti su diversi gruppi etnici hanno analizzato la prevalenza di livelli di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl tra le varie categorie di tolleranza glucidica. Nella popolazione messicano-americana di 1.611 soggetti del San Antonio Heart Study l'iperglicemia ad un'ora durante OGTT è stata riscontrata nel 16.7% dei soggetti con NGT, e nel 57.7% e 73.4% dei soggetti con rispettivamente IFG e IGT (27). Nel Botnia Study condotto su 2.442 soggetti di razza caucasica, la prevalenza di un valore di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl era pari al 15.8% tra i soggetti con NGT, a 34.3% tra quelli con IFG, e saliva a 81.3% nel gruppo con IGT (5). Un simile andamento è stato riscontrato nella popolazione reclutata nel CATAnzaro MEtabolic Risk factors (CATAMERI) study comprendente 3.020 adulti di razza caucasica con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. La frequenza di soggetti con un valore di 1h-PG  $\geq$ 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 tipo 2 di nuova insorgenza (28). In altro studio italiano, il Genetics, PHYSiopathology, and Evolution of Type 2 diabetes (GENFIEV) study, in cui la prevalenza dell'iperglicemia ad un'ora durante OGTT è stata valutata in 926 soggetti ad elevato rischio di diabete mellito tipo 2, il valore di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl è stato riscontrato nel 39% dei soggetti con NGT, nel 76% in quelli con IFG, nel 90% in coloro che avevano IGT, nel 99% e 98% dei soggetti con IFG+ IGT e diabete di nuova diagnosi (29). Nell'Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension (Israel GOH Study) condotto su 853 indivi-

**Tabella 1** ◆ Criteri per definire le categorie ad elevato rischio di diabete proposti da WHO, ADA, IEC e SID/AMD

	WHO	IEC	ADA	SID/AMD
Alterata glicemia a digiuno	Glicemia a digiuno: 110-125 mg/dl		Glicemia a digiuno: 100-125 mg/dl	Glicemia a digiuno: 100-125 mg/dl
Alterata tolleranza glucidica	Glicemia 2 ore post-carico: 140-199 mg/dl		Glicemia 2 ore post-carico: 140-199 mg/dl	Glicemia 2 ore post-carico: 140-199 mg/dl
Prediabete definito da HbA1c		HbA1c: 6-6.4%	HbA1c: 5.7-6.4%	HbA1c: 5.7-6.4%

dui di diversa origine etnica, la prevalenza dell'iperglicemia ad un'ora durante OGTT era del 25.4% e del 78.9% nei gruppi di soggetti con NGT e IGT rispettivamente (10). Inoltre, tra i 236 partecipanti allo studio New York University Langone Diabetes and Endocrine Associates, la frequenza dell'iperglicemia ad un'ora durante OGTT era pari a 28.9% nel gruppo con NGT, 60.5% nel gruppo con IFG, 94.4 e 85.5% in quelli con IGT e IFG+IGT (30). Nella popolazione del Malmö Preventive Project (MPP), il 33.2% dei soggetti con NGT aveva un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (13). Nella popolazione pediatrica di 233 soggetti obesi partecipanti allo Study of Latino Adolescents at Risk (SOLAR) diabetes project con età media pari a 11 anni, la frequenza di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl era del 35.2% nel gruppo con NGT (31). In uno studio italiano condotto su 1.454 bambini e adolescenti obesi o in sovrappeso è stato osservato che un valore di 1h-PG  $\geq 132.5$  mg/dl presentava una sensibilità maggiore rispetto al cut-off 155 mg/dl nell'identificare soggetti con IGT e la prevalenza di 1h-PG  $\geq 132.5$  mg/dl era pari al 22% tra i soggetti con NGT (32). Simili risultati sono stati riscontrati in un altro studio italiano condotto su 244 bambini/adolescenti obesi o in sovrappeso con età media di 11 anni in cui circa il 20% dei soggetti con NGT presentavano livelli di 1h-PG  $\geq 132.5$  mg/dl (33).

Da questi dati emerge che l'iperglicemia ad un'ora durante OGTT è una condizione abbastanza frequente tra i soggetti NGT, sia in età adulta e sia in età pediatrica-adolescenziale. La prevalenza di elevati livelli di 1h-PG inoltre è più elevata nelle popolazioni ad alto rischio cardio-metabolico. Ne deriva pertanto che l'esclusiva determinazione della glicemia a digiuno e di 2h-PG non permette l'identificazione di un consistente numero di soggetti che, seppur NGT, hanno un aumento rischio di diabete. La condizione di iperglicemia alla prima ora durante OGTT

diventa preponderante a mano a mano che la tolleranza glucidica peggiora come dimostrato dal fatto che la quasi totalità dei soggetti con IFG+IGT o diabete hanno livelli elevati di 1h-PG, suggerendo che un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl possa essere un precoce indicatore di disglycemia.

#### **IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA POST-CARICO COME PREDITTORE DI DIABETE TIPO 2**

Un crescente numero di studi negli ultimi anni ha messo in evidenza l'associazione tra elevati livelli di 1h-PG e un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (5-15) (Tab. 2). Nel 2007, Abdul-Ghani et al. hanno dimostrato che 1h-PG aveva una capacità di predire lo sviluppo di diabete tipo 2, valutata mediante area sotto la curva ROC, maggiore rispetto a quella della glicemia a digiuno e di 2h-PG (6), ed il cut-off di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl presentava la più elevata sensibilità e specificità (0.75 e 0.79 rispettivamente) nell'identificare i soggetti a rischio di sviluppare diabete (4). Tali risultati sono stati poi confermati in un'analisi effettuata sulla popolazione scandinava-caucasica del Botnia Study, in cui è stato osservato che il potere predittivo di 1h-PG nei confronti dello sviluppo di diabete tipo 2 (area sotto la curva ROC: 0.795) era 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) (7). Analoghi risultati sono stati ottenuti in altri studi condotti su soggetti di origine coreana, asiatica, giapponese o americana (8-11) confermando che 1h-PG presenta una capacità predittiva superiore rispetto alla glicemia a digiuno e alla 2h-PG indipendentemente dall'etnia. Una recente analisi effettuata su 543 soggetti partecipanti al Botnia Prospective Study dimostra che il parametro di 1h-PG, valutato da solo o in combinazione con altri markers metabolici,

**Tabella 2** ♦ Studi longitudinali che hanno valutato l'associazione tra elevati livelli di glicemia alla prima ora durante OGTT e rischio di sviluppare diabete tipo 2

STUDIO	NUMERO DI SOGGETTI	ORIGINE	FOLLOW-UP	VALORE SOGLIA	PREVALENZA IPERGLICEMIA AD 1 ORA
San Antonio Heart Study <sup>6-27</sup>	1.161	Messico-americana	7-8 anni	155 mg/dl	16.7%
Botnia Study <sup>7</sup>	2.442	Scandinava	7-8 anni	155 mg/dl	15.8%
Malmö Preventive Project (MPP) <sup>15</sup>	4.934	Caucasica	39 anni	155 mg/dl	33.2%
Korean Genome and Epidemiology Study <sup>8</sup>	5.703	Coreana	12 anni	144 mg/dl	38%
Southwestern Native American community Study <sup>9</sup>	2.436	Americana	12 anni	168 mg/dl	-
Madras Diabetes Research Foundation & Dr. Mohan's Diabetes Specialities Centre <sup>10</sup>	1.356	Asiatica	3.5 anni	153 mg/dl	-
Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension (Israel GOH Study) <sup>12</sup>	853	Multietnica	24 anni	155 mg/dl	25.4%
CATAnzaro METabolic Risk factors (CATAMERI) study <sup>14</sup>	391	Caucasica	5 anni	155 mg/dl	25.4%
Japanese population study <sup>11</sup>	1.445	Giapponese	4.5 anni	3 e 4 quartile 1h-PG (147-182 mg/dl e >182 mg/dl, rispettivamente)	-
Dr. Mohan's Diabetes Specialties Centre <sup>13</sup>	1.179	Asiatica-indiana	12 anni	155 mg/dl	42.5%

è un buon predittore di sviluppo di diabete durante un follow-up di 10 anni, facilmente dosabile e più economico rispetto ad altri metaboliti come il mannosio e con una capacità predittiva superiore rispetto a quella di 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> (34).

Nello studio Israel GOH i soggetti con NGT ma con 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (NGT 1h-high) presentavano un rischio circa 4 volte più alto di sviluppare diabete tipo 2 durante un follow-up di 24 anni rispetto ai soggetti con NGT e 1h-PG  $< 155$  mg/dl (NGT 1h-low) (4.35, 95% CI=2.50-7.73) indipendentemente da età, sesso, indice di massa corporea (BMI), glicemia e insulinemia a digiuno (12). Il rischio di sviluppare diabete è risultato essere maggiore anche nei soggetti con NGT 1h-high di origine asiatica indipendentemente da molteplici fattori come età, sesso, BMI, glicemia a digiuno e HbA<sub>1c</sub> (10). Analoghi risultati sono stati riscontrati nello studio CATAMERI in cui è stato riscon-

trato che i soggetti con NGT 1h-high avevano un rischio di sviluppare diabete durante un follow-up di circa 5 anni pari a 4.02 (95% CI=1.06-15.26) rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (14) indipendentemente da età sesso e BMI. Nello stesso studio è stato osservato un rischio ulteriormente più elevato di sviluppare diabete nei soggetti con IGT (6.67, 95% CI=2.09-21.24) ma non in quelli con IFG isolata (1.91, 95% CI=0.44-8.29). Analogamente, nello studio MPP il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 durante un follow-up di 12 anni era 4.29 volte più alto nei soggetti con NGT 1h-high rispetto a quelli con NGT 1h-low (4.29, 95% CI=2.42-7.60) (15).

In una revisione sistematica recentemente pubblicata è stata effettuata una meta-analisi di questi studi longitudinali da cui è emerso che il rischio di sviluppare diabete è 4 volte più alto nei soggetti con NGT 1h-high (4.33, 95% CI=3.40-5.51) e 6 volte più elevato nei soggetti con IGT

isolato (6.20, 95% CI=3.07-12.50) rispetto agli individui con NGT 1h-low. Il rischio aumenta ulteriormente nei soggetti con IGT e un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (10.73, 95% CI=7.66-15.02) (5).

Nell'insieme questi dati suggeriscono che la determinazione di 1h-PG permette di riconoscere una consistente proporzione di soggetti NGT aventi un aumentato rischio di sviluppare diabete. Inoltre, un elevato valore di 1h-PG permette di indentificare tra i soggetti con IGT coloro che presentano un rischio ulteriormente più elevato di diventare diabetici.

### **Basi fisiopatologiche dell'iperglicemia alla prima ora durante OGTT**

Diverse alterazioni metaboliche note per essere coinvolte nella patogenesi del diabete mellito tipo 2 sono state riscontrate negli individui con 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (Fig. 1). In particolare è stato osservato che i soggetti con NGT 1h-high presentano, analogamente ai soggetti con IGT, una ridotta sensibilità insulinica stimata sia mediante gli indici derivati dall'OGTT che con il clamp euglicemico iperinsulinemico, metodica gold standard per la misurazione della sensibilità insulinica periferica (5, 29-30, 35). Diversi studi hanno inoltre dimostrato che i soggetti con NGT 1h-high, oltre ad avere un maggior grado di insulino-resistenza, presentano similmente ai soggetti con IGT, una diminuita funzionalità beta cellulare con una ridotta secrezione insulinica durante l'OGTT, una riduzione della secrezione acuta di insulina durante test di tolleranza glucidica intravenoso (IVGTT) e una diminuita sensibilità beta cellulare al glucosio (5, 29-30, 35, 36).

Un'altra anomalia metabolica nota per essere implicata nello sviluppo del diabete mellito tipo 2 è la ridotta clearance dell'insulina. La clearance dell'insulina partecipa alla regolazione dei livelli circolanti dell'insulina e della sensibilità insulinica e ridotti livelli di clearance dell'insulina sono un fattore di rischio indipendente di diabete. I soggetti con NGT 1h-high presentano, rispetto ai soggetti con NGT 1h-low una diminuita clearance dell'insulina, così come gli individui con IGT (37).

Il rapido ed eccessivo rialzo della glicemia durante l'OGTT riscontrato nei soggetti con NGT 1h-high o IGT è inoltre correlato ad un aumentato assorbimento intestinale del glucosio. L'assorbimento intestinale del glucosio introdotto con la dieta avviene prevalentemente nel duodeno ad opera del trasportatore sodium/glucose cotransporter

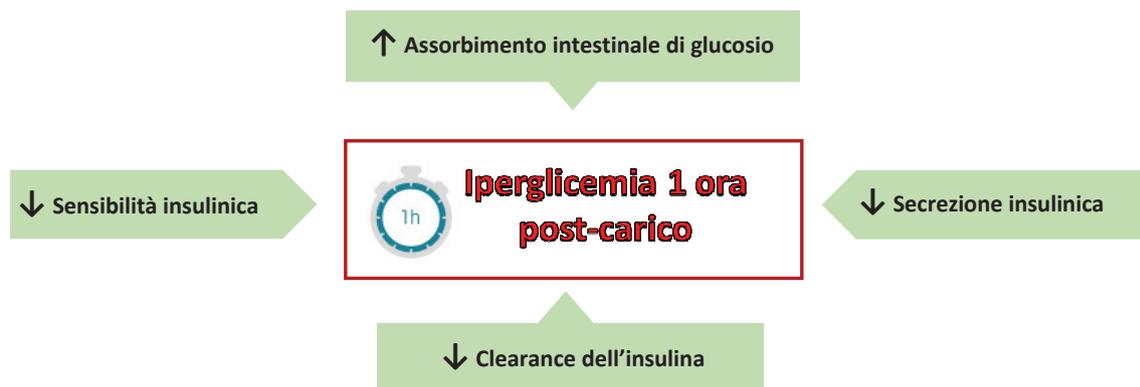
1 (SGLT-1). L'espressione duodenale di SGLT-1 è risultata essere più elevata nei soggetti con NGT 1h-high così come nei soggetti con IGT o con diabete tipo 2 rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (38). I livelli duodenali di SGLT-1 inoltre sono risultati essere correlati positivamente con i valori di 1h-PG suggerendo il nesso causale tra un aumentato assorbimento duodenale del glucosio mediato da SGLT-1 ed eccessive e precoci escursioni glicemiche post-prandiali.

Complessivamente questi dati suggeriscono che un sottogruppo di soggetti con NGT aventi 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl presenta, analogamente ai soggetti con IGT, diverse anomalie metaboliche implicate nello sviluppo del diabete tipo 2 (Fig. 1).

### **IPERGLICEMIA AD UN'ORA DURANTE OGTT E FATTORI DI RISCHIO CARDIO-METABOLICI**

Un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl permette di identificare tra i soggetti con NGT un sottogruppo con un peggior profilo di rischio cardio-metabolico. È stato osservato che i soggetti con NGT 1h-high hanno un quadro lipidico pro-aterogeno simile a quello riscontrato nei soggetti con IGT e diabete mellito tipo 2, con ridotti valori di colesterolo HDL, aumentati livelli di trigliceridi e colesterolo non-HDL. Inoltre la concentrazione di apolipoproteina-B (Apo-B) ed il rapporto ApoB/apolipoprotein-A, che indicano i livelli di lipoproteine pro-aterogene, così come le lipoproteine LDL piccole e dense, note per la loro capacità di infiltrare lo spazio subintimale e promuovere la formazione della placca aterosclerotica, sono risultati essere più elevati nei soggetti con NGT 1h-high rispetto agli NGT 1h-low (39).

I soggetti con NGT 1h-high inoltre presentano rispetto a quelli con NGT 1h-low livelli più elevati di acido urico, un noto fattore di rischio indipendente di diabete e malattie cardiovascolari, ed un peggior profilo infiammatorio come dimostrato dagli aumentati livelli di diversi markers pro-infiammatori come VES, proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno, complemento C3 e globuli bianchi e ridotte concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), un ormone peptidico con funzioni anti-infiammatorie e anti-aterosclerotiche (17). Un'altra molecola con note proprietà anti-infiammatorie è la vitamina D3 i cui livelli sono risultati essere ridotti nei soggetti con NGT 1h-high e IGT rispetto al gruppo con NGT 1h-low. In

**Figura 1** ◆ Anomalie fisiopatologiche riscontrate nei soggetti con iperglicemia alla prima ora durante OGTT

uno studio effettuato su 300 soggetti è stato riscontrato che i soggetti ipertesi con NGT 1h-high, così come quelli con IGT, presentavano un rischio di avere un deficit di vitamina D<sub>3</sub> più elevato rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (40).

In uno studio condotto su 1723 individui è stato osservato che i soggetti con NGT 1h-high presentano un'aumentata viscosità ematica, un noto fattore di rischio cardiovascolare, analogamente ai soggetti con IGT e/o IFG e i livelli di 1h-PG sono risultati essere positivamente associati alla viscosità ematica indipendentemente dagli altri principali fattori di rischio cardiovascolari (41).

Questi dati nell'insieme dimostrano come i soggetti con NGT 1h-high presentano un profilo di rischio cardiovascolare e metabolico peggiore rispetto ai soggetti con NGT 1h-low e simile a quello dei soggetti con IGT.

#### **IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA POST-CARICO, DANNO D'ORGANO, MORTALITÀ TOTALE E CARDIOVASCOLARE**

In uno studio in cui la presenza di steatosi epatica è stata valutata mediante ecografia addominale in 700 soggetti è stato osservato che gli individui con NGT 1h-high presentavano un rischio 1.7 volte maggiore di avere steatosi epatica rispetto ai soggetti con NGT 1h-low. Il rischio di steatosi epatica era ulteriormente più alto nei soggetti con IGT (2.3 volte rispetto ai soggetti con NGT 1h-low) ma non in quelli con IFG isolato (16). I soggetti con NGT 1h-high e ancor di più quelli con IGT esibivano livelli di biomarcatori di danno epatico come le transaminasi AST, ALT,

e GGT più elevati rispetto al gruppo NGT 1h-low. Inoltre l'indice di insulino-resistenza epatica, il cosiddetto liver IR index, era significativamente più alto nei soggetti con IGT e NGT 1h-high rispetto a quelli con NGT 1h-low suggerendo un aumentato grado di insulino-resistenza epatica nei soggetti con iperglicemia post-prandiale.

Ci sono evidenze che indicano che l'iperglicemia alla prima ora durante OGTT è associata a danno vascolare. In particolare è stato riportato che i soggetti con NGT 1h-high presentano livelli di spessore medio-intimale carotideo (cIMT), un precoce indicatore di aterosclerosi, significativamente più elevati rispetto ai soggetti con NGT 1h-low e paragonabili a quelli riscontrati nei soggetti con IGT (18). I livelli di 1h-PG sono risultati essere positivamente associati ai valori di cIMT e l'unico parametro glicemico correlato al cIMT indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiovascolari.

Un altro marker di disfunzione endoteliale e danno vascolare precoce è l'aumento della stiffness (rigidità) arteriosa. Un'analisi dei dati emodinamici di 584 soggetti ipertesi sottoposti a misurazione della pulse wave velocity, come indicatore della stiffness arteriosa, ha messo in evidenza come i soggetti con NGT 1h-high presentano un aumento della stiffness arteriosa rispetto ai soggetti con NGT 1h-low. Inoltre in un modello di regressione multipla corretto per molteplici fattori di rischio cardiovascolari come età, sesso, BMI, fumo, pressione arteriosa, grado di insulino-resistenza, glicemia e insulinemia a digiuno e 2 ore durante OGTT, profilo lipidico e PCR, il parametro 1h-PG è risultato essere il principale determinante della stiffness arteriosa (42).

È stato descritto che i soggetti con NGT 1h-high presentano diverse anomalie cardiache funzionali e strutturali analogamente ai soggetti con IGT o diabete mellito tipo 2 (19, 43). In uno studio osservazionale effettuato su 767 soggetti con ipertensione arteriosa di recente diagnosi, sottoposti ad valutazione della massa ventricolare sinistra mediante ecocardiografia, è stato osservato che i soggetti con NGT 1h-high avevano un aumento della massa ventricolare sinistra che era paragonabile a quella dei soggetti con IGT o diabete tipo 2 (19). Inoltre la prevalenza di ipertrofia miocardica, un noto predittore di eventi cardiovascolari, è risultata essere più elevata tra i soggetti con NGT 1h-high, così come nel gruppo con IGT o diabete, rispetto agli individui con NGT 1h-low (19).

È noto che alterazioni della massa e della geometria del ventricolo sinistro si ripercuotono sul suo rilasciamento diastolico. È stato infatti riscontrato che i soggetti ipertesi con NGT 1h-high, similmente ai soggetti con IGT o con diabete mellito tipo 2 presentano un'alterata funzione diastolica come dimostrato dalle maggiori dimensioni dell'atrio sinistro, del tempo di rilasciamento isovolumetrico e dei ridotti valori del rapporto E/A rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (43). Inoltre alti livelli di 1h-PG sono risultati essere fortemente associati alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro indipendentemente da altri noti fattori di rischio cardiovascolare come l'età, il BMI e la pressione arteriosa (43).

Una ridotta funzione renale è un altro ben noto fattore di rischio cardiovascolare. In uno studio condotto su 1003 individui, i soggetti con NGT 1h-high esibivano livelli di filtrato glomerulare significativamente ridotti rispetto a quelli con NGT 1h-low (20). La prevalenza di malattia renale cronica, definita da livelli di filtrato glomerulare inferiori a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, era maggiore nel gruppo di soggetti con NGT 1h-high rispetto al gruppo con NGT 1h-low ed il rischio di avere insufficienza renale cronica nei soggetti con NGT 1h-high è risultato essere più elevato rispetto ai soggetti senza iperglicemia alla prima ora durante OGTT. Inoltre l'accuratezza diagnostica della 1h-PG nell'identificare i soggetti con insufficienza renale cronica è risultata essere maggiore rispetto a quella di glicemia a digiuno e 2h-PG (20).

Data l'associazione tra iperglicemia alla prima ora durante OGTT e rischio di diabete e danno d'organo cardiovascolare è ragionevole ipotizzare che i soggetti con ele-

vati livelli di 1h-PG hanno un aumentato rischio di eventi avversi (5).

Nell'Helsinki Businessmen Study, in cui 2.756 soggetti maschi sono stati seguiti per un follow-up di 44 anni, è stata osservata una forte associazione tra i livelli di 1h-PG e mortalità cardiovascolare e da tutte le cause ( $P < 0.001$ ) (21). Analogamente, nello studio Erfurt Male Cohort Study, 1135 soggetti maschi non diabetici sono stati seguiti per un follow-up di circa 30 anni. I soggetti con livelli di 1h-PG  $> 200$  mg/dl presentavano una mortalità significativamente aumentata rispetto ai soggetti con 1h-PG  $< 200$  mg/dl [hazard ratio (HR)=1.49, 95% CI=1.17-1.88] anche dopo correzione per età, abitudine tabagica, BMI, pressione arteriosa, profilo lipidico (22). Nell'Israele GOH Study in cui è stata valutata la mortalità totale nel corso di un follow-up di 33 anni in 1.945 individui, i soggetti con NGT 1h-high presentavano un rischio di morte da tutte le cause 1.32 volte più alto rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (HR=1.32, 95% CI=1.12-1.56) indipendentemente da sesso, BMI, fumo, glicemia a digiuno e pressione arteriosa (23). Nello studio MMP i soggetti con NGT 1h-high presentavano un aumentato rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale (HR=1.24, 95% CI=1.10-1.39) e di morte da tutte le cause (HR=1.29; 95% CI=1.19-1.39) rispetto ai soggetti con NGT-1h-low durante un follow-up di 39 anni. Inoltre, alti livelli di 1h-PG, ma non la glicemia a digiuno e 2h-PG, sono risultati essere un predittore indipendente di morte cardiovascolare (HR=1.09, 95% CI=1.01-1.17,  $p=0.02$ ) e di morte da tutte le cause (HR=1.10, 95% CI=1.05-1.16,  $p < 0.0001$ ) (24).

Nella coorte di 26753 soggetti non diabetici reclutati nello studio Chicago Heart Association Detection Project in Industry alti livelli di 1h-PG sono risultati essere associati ad un maggior rischio di ictus, malattia coronarica, mortalità totale e cardiovascolare durante un follow-up di circa 22 anni sia negli uomini che nelle donne indipendentemente da diversi fattori di rischio cardiovascolari come età, BMI, abitudine tabagica e pressione arteriosa (25). Simili risultati sono stati ottenuti dallo studio Honolulu Heart Program condotto su 6.394 soggetti maschi. In questo studio è stata osservata un'associazione tra alti livelli di 1h-PG e aumentata incidenza di malattia coronarica fatale e non fatale nel corso di un follow-up di circa 12 anni indipendentemente da BMI, pressione arteriosa, livelli di colesterolo plasmatico, ematocrito e ipertrofia miocardica (26). È importante sottolineare che la mag-

gior parte degli studi che hanno valutato l'associazione tra iperglicemia alla prima ora post-carico e la mortalità totale e cardiovascolare sono stati condotti su soggetti di sesso maschile. Sebbene le poche evidenze ottenute da popolazioni miste siano concordanti, ulteriori studi sono necessari per confermare che elevati livelli di 1h-PG sono associati ad un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne.

#### **IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA POST-CARICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI SOGGETTI CON PREDIABETE DEFINITO MEDIANTE LE CATEGORIE DI HbA1c**

In uno studio condotto su 687 soggetti di razza caucasica senza diabete al basale e seguiti per un follow-up di circa 3.5 anni, è stato osservato che, nonostante alti livelli di HbA1c siano un fattore di rischio di diabete, il potere predittivo di HbA1c nei confronti del diabete era inferiore rispetto a quello della 1h-PG, come dimostrato dal fatto che l'area sotto la curva ROC di HbA1c nel predire lo sviluppo di diabete era minore (0.73) rispetto a quella di 1h-PG (0.84). Inoltre, la valutazione di 1h-PG in combinazione alla HbA1c permetteva di migliorare il suo potere predittivo come dimostrato dal fatto che i soggetti con prediabete secondo i livelli di HbA1c (HbA1c: 5.7-6.4%) e un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl presentavano un rischio 40 volte maggiore di diventare diabetici durante il follow-up rispetto ai soggetti senza prediabete e iperglicemia alla prima ora durante OGTT (44).

Uno studio effettuato su 1.108 soggetti ha dimostrato che soggetti con normali livelli di HbA1c ( $< 5.7\%$ ) o con prediabete, definito da valori di HbA1c compresi tra 5.7 e 6.4%, aventi un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl presentavano un aumentato rischio di steatosi epatica rispetto alla controparte con livelli di 1h-PG  $< 155$  mg/dl (45).

In uno studio condotto su 1495 soggetti stratificati secondo i livelli di 1h-PG e HbA1c è stato osservato un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl permetteva di identificare tra i soggetti con HbA1c  $< 5.7\%$  o con prediabete (HbA1c: 5.7-6.4%) quelli con un peggior profilo di rischio cardio-metabolico caratterizzato da aumentati livelli di adiposità viscerale, trigliceridi, acido urico e bassi valori di colesterolo HDL, sensibilità insulinica e funzionalità beta cellulare. Inoltre i soggetti con iperglicemia alla prima ora durante OGTT, con HbA1c  $< 5.7\%$  o HbA1c: 5.7-6.4% avevano livelli

di cIMT e stiffness arteriosa maggiori rispetto ai soggetti senza iperglicemia alla prima ora durante OGTT (46).

In accordo con questi dati recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto su 1010 soggetti in cui è stato osservato che i soggetti con normali livelli di HbA1c ( $< 5.7\%$ ) o con prediabete (HbA1c: 5.7-6.4%) e con 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl presentano rispetto alla loro controparte con 1h-PG  $< 155$  mg/dl un rischio maggiore di avere malattia coronarica e cerebrovascolare suggerendo che livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl permettono di identificare tra le categorie di HbA1c un sottogruppo con un elevato rischio di avere malattia cardiovascolare (47).

Nell'insieme queste evidenze suggeriscono che l'iperglicemia alla prima ora durante OGTT può identificare un sottogruppo di soggetti all'interno delle categorie di tolleranza glucidica, definite sulla base dei livelli di HbA1c, a rischio elevato di sviluppare diabete e complicanze cardiovascolari.

#### **CONCLUSIONI**

La precoce identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare diabete tipo 2 rappresenta il primo step per mettere in atto misure preventive finalizzate a contrastare la pandemica diffusione del diabete e delle complicanze cardiovascolari ad esso associate.

Numerose evidenze dimostrano come un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl permette di identificare tra i soggetti con NGT un sottogruppo con un aumentato rischio di sviluppare diabete (5-7, 12-15). In accordo con tali dati diversi studi hanno riscontrato che i soggetti con NGT 1h-high presentano analogamente ai soggetti con IGT diverse alterazioni fisiopatologiche note per essere coinvolte nella patogenesi del diabete, come una ridotta funzione beta cellulare, un aumentato grado di insulino-resistenza, una diminuita clearance dell'insulina e un incremento dell'assorbimento intestinale del glucosio (29-30, 35-38). Livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl non solo si associano ad un elevato rischio di sviluppare diabete ma permettono anche di indentificare un sottogruppo di soggetti con un peggior profilo cardio-metabolico caratterizzato da un quadro lipidico pro-aterogeno, aumentati livelli di fattori pro-infiammatori, viscosità ematica, e da danno d'organo come steatosi epatica, aterosclerosi carotidea, ipertrofia miocardica, disfunzione renale e con un aumentato

rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (5, 16-26, 41-43).

È importante sottolineare che un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl ha dimostrato di essere in grado di riconoscere un consistente numero di soggetti con un aumentato rischio di diabete e di malattia cardiovascolare non solo tra gli individui con NGT ma anche tra le diverse categorie di tolleranza glucidica definite secondo i livelli di HbA<sub>1c</sub> (44-47). Nonostante la misurazione di 1h-PG non sia raccomandata dalle attuali linee guida rilasciate dall'ADA, i dati attualmente disponibili supportano l'utilità della determinazione della 1h-PG in aggiunta alla glicemia a digiuno, a 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> al fine di identificare un considerevole numero di soggetti con un aumentato rischio cardio-metabolico tra coloro che altrimenti verrebbero considerati a basso rischio secondo i criteri dell'ADA. Recentemente, esperti in ambito diabetologico dopo aver analizzato le consistenti evidenze a favore dell'elevato potere predittivo di 1h-PG hanno sottolineato la necessità di ridefinire i criteri diagnostici per le categorie di prediabete, supportando l'inserimento della determinazione di 1h-PG tra le raccomandazioni per identificare i soggetti ad elevato rischio cardio-metabolico (48-49).

Sebbene lo studio STOP-DIABETES (50) abbia dimostrato l'efficacia di approcci farmacologici nel prevenire lo sviluppo di diabete nei soggetti a rischio, compresi coloro con 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl, ulteriori studi sono necessari per confermare tali risultati e per valutare se il trattamento precoce dei soggetti con NGT 1h-high possa ridurre, e in che misura, il rischio di danno d'organo e di eventi cardio-vascolari. Un altro aspetto che necessita di essere esplorato in dettaglio è la capacità del parametro 1h-PG di predire lo sviluppo di diabete nei soggetti più giovani. Le poche evidenze ad oggi disponibili indicano che 1h-PG è un marker di aumentato rischio cardio-metabolico anche nella popolazione pediatrica-adolescenziale (31-33), rimane tuttavia da definire il cut-off di 1h-PG in questa popolazione e i benefici individuali ed economici associati alla stratificazione dei soggetti in età pediatrica-adolescenziale basata sul parametro di 1h-PG.

In conclusione, le attuali evidenze indicano che un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl è un marker di aumentato rischio cardio-metabolico e la misurazione del parametro 1h-PG dovrebbe essere raccomandata come test di screening per identificare i soggetti ad elevato rischio di diabete e malattie cardiovascolari.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 40(Suppl 1): S1-S135, 2017.
2. Makaroff LE. The need for international consensus on prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 5-7, 2017.
3. Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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: 927-932, 2014.
  18. 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: 245-249, 2009.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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: 941-943, 2011.
  22. 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: 534-539, 2016.
  23. 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: 1060-1066, 2016.
  24. 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.
  25. Orenca AJ, Daviglius ML, Dyer AR, et al. One-hour post-load 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: 1369-1376, 1997.
  26. 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: 689-692, 1987.
  27. 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.
  28. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. Frequency of 1-h post-load glucose  $\geq 155$  mg/dl among individuals with different glucose tolerance conditions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26: 439-441, 2016.
  29. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired  $\beta$ -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 2100-2105, 2013.
  30. 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: 172-175, 2016.
  31. Kim JY, Goran MI, Toledo-Corral CM, et al. One-hour glucose during an oral glucose challenge prospectively predicts  $\beta$ -cell deterioration and prediabetes in obese Hispanic youth. *Diabetes Care* 36: 1681-1686, 2016.
  32. Manco M, Miraglia Del Giudice E, Spreghini MR, et al. 1-Hour plasma glucose in obese youth. *Acta Diabetol* 49: 435-443, 2012.
  33. Marcovecchio ML, Bagordo M, Marisi E, et al. One-hour post-load plasma glucose levels associated with decreased insulin sensitivity and secretion and early makers of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest* 40: 771-778, 2017.
  34. Peddinti G, Bergman M, Tuomi T, et al. One hour post-OGTT glucose improves the early prediction of type 2 di-

- abetes by clinical and metabolic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 [Epub ahead of print].
35. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, et al. Insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, and incretin effect in individuals with elevated 1-h postload plasma glucose levels. *Diabetes Care* 35: 868-872, 2012.
  36. 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.
  37. 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.
  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. Andreozzi F, Mannino GC, Perticone M, et al. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with a pro-atherogenic lipid profile. *Atherosclerosis* 256: 15-20, 2017.
  40. Sciacqua A, Perticone M, Grillo N, et al. Vitamin D and 1-hour post-load plasma glucose in hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol* 13: 48, 2014.
  41. Marini MA, Fiorentino TV, Andreozzi 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.
  42. 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.
  43. Sciacqua A, Miceli S, Greco L, et al. One-hour post-load plasma glucose levels and diastolic function in hypertensive patients. *Diabetes Care* 34: 2291-2296, 2011.
  44. 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.
  45. Fiorentino TV, Andreozzi F, Mannino GC, et al. One-Hour postload hyperglycemia confers higher risk of hepatic steatosis to HbA<sub>1c</sub>-defined prediabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 4030-4038, 2016.
  46. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA<sub>1c</sub> identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden. *Atherosclerosis* 253: 61-69, 2016.
  47. Fiorentino TV, Succurro E, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA<sub>1c</sub> identifies individuals with higher risk of cardiovascular diseases: Cross-sectional data from the CATAMERI study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018 [Epub ahead of print].
  48. 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  $\geq 155$ mg/dl (8.6mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract* 146: 18-33, 2018.
  49. 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.
  50. 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.

# Analoghi dell'insulina e cancro

Laura Sciacca, Agostino Milluzzo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Endocrinologia, Università degli Studi di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima Catania

## INTRODUZIONE

Uno degli obiettivi della terapia sostitutiva con insulina in pazienti con diabete tipo 1 (DT1) o diabete tipo 2 (DT2) è quello di mimare la fisiologica secrezione pancreatica dell'ormone, sia basale, nei periodi di digiuno e interprandiale, sia in risposta al pasto. A tale scopo l'insulina umana è stata modificata strutturalmente tramite tecnologia ricombinante e mutagenesi sito-specifica in modo da ottenere analoghi che vengono assorbiti più rapidamente o più lentamente. Il differente profilo farmacocinetico favorisce il miglioramento del compenso glicemico e la riduzione delle ipoglicemie e della variabilità glicemica. Per evitare di alterare l'affinità di legame per il recettore dell'insulina (IR), tali molecole sono state modificate prevalentemente nella porzione COOH-terminale della catena B dell'insulina, regione importante per la formazione dei dimeri ma non coinvolta nel legame con IR (1-3). Tuttavia, questa regione dell'insulina è estremamente importante per l'affinità di legame con il recettore dell'IGF-1 (IGF-1R) (2). Classicamente l'insulina ha sia effetti metabolici che mitogeni, mentre, se non in particolari condizioni, non sembra avere effetti trasformanti. Inoltre, è ormai accertato che gli effetti mitogeni dell'insulina sono mediati dal proprio recettore oltre che dall'IGF-1R. I due tipi di recettore hanno una omologia dell'80% a livello delle rispettive subunità  $\beta$  che mediano il segnale intracellulare (le subunità  $\alpha$  presentano il

sito di legame dell'ormone) (2). L'insulina e l'IGF-1 hanno una omologia del 40-50% (2), quindi non sorprende che le due molecole possano cross-reagire a livello recettoriale, sebbene ad una affinità di legame inferiore rispetto a quella per il proprio recettore. L'insulina per esercitare i suoi effetti attraverso IGF-1R deve essere presente ad alte concentrazioni (come si può verificare in condizioni di iperinsulinemia endogena o esogena), oppure presentare delle modifiche strutturali (come nel caso degli analoghi dell'insulina), tali che ne aumentino l'affinità di legame (2, 4).

### 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](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche 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](http://www.fad.siditalia.it)**

Inoltre, le modifiche strutturali dell'insulina possono aumentarne l'effetto mitogeno per alterazioni dell'interazione con IR in termini di tempo di permanenza e di attivazione del segnale intracellulare. Un'altra considerazione da fare è la sede di somministrazione sottocutanea dell'insulina esogena. L'insulina endogena, infatti, secreta nel sistema portale, raggiunge il fegato ad una concentrazione più alta rispetto ai tessuti periferici; ciò è dovuto al primo passaggio epatico che degrada il 50% circa dell'insulina (5). Di contro, la somministrazione sottocutanea dell'insulina esogena comporta una relativa ipoinsulinizzazione del fegato rispetto ai tessuti periferici che per converso sono relativamente iperinsulinizzati. La cronica iperinsulinemia relativa (da insulino-resistenza, o esogena) può alterare il fine equilibrio tra effetti metabolici ed effetti mitogeni con una prevalenza dei secondi. Inoltre, in caso di insulino-resistenza, risultano alterate le vie intracellulari dell'azione metabolica con un aumento degli effetti mitogeni. Infine, va ricordato che gli effetti dell'insulina possono essere amplificati in caso di iperespressione del recettore insulinico come si verifica in molti tipi di cancro (6-10). A questo si aggiunge che il recettore dell'insulina esiste in due isoforme (IR-A e IR-B) generate da uno splicing alternativo dell'esone 11 (11). L'esone 11 codifica per 12 aminoacidi presenti nella porzione carbossi-terminale della subunità  $\alpha$  del recettore. L'isoforma B presenta i 12 aminoacidi mentre l'isoforma A è più corta perché manca dei 12 aminoacidi. I fattori che regolano lo splicing non sono del tutto noti; tuttavia i tessuti bersaglio dell'insulina, sede degli effetti metabolici, esprimono prevalentemente l'isoforma B di IR, mentre l'isoforma A è prevalentemente espressa nei tessuti a rapido turnover, con prevalenza degli effetti mitogeni, come i tessuti fetali, la placenta e i tessuti neoplastici (7-13). Inoltre, lo stesso recettore, stimolato da due ligandi con affinità di legame simile, può avere effetti biologici diversi, come si verifica per IR-A attivato da insulina e dal fattore di crescita insulino-simile 2 (IGF-2) (12, 14). Non sorprende quindi che analoghi dell'insulina possano stimolare le due isoforme di IR in maniera diversa. Studi che valutano l'interazione degli analoghi dell'insulina con le due isoforme di IR sono difficili da realizzare, perché la maggior parte delle cellule le esprime entrambe e, in atto, non è possibile dosare le due isoforme a livello quantitativo di proteina. Per superare tale problema alcuni studi sono stati effettuati *in vitro* in modelli inge-

nerizzati che esprimono solo un tipo di isoforma (IR-A o IR-B) (15-16) o in cellule maligne che esprimono prevalentemente solo un tipo di isoforma. Tuttavia, cellule con recettori trasfettati non rappresentano un modello ottimale, sia perché spesso i recettori risultano essere eccessivamente iperespressi che per l'interferenza delle caratteristiche genetiche delle cellule utilizzate. Molto opportunamente, gli analoghi dell'insulina, prima di essere approvati per uso clinico, sono testati anche *in vivo* negli animali per valutarne la capacità proliferativa e trasformante. Tuttavia, i dati sono spesso incompleti e non definitivi (17).

In un soggetto diabetico la presenza di un cancro può essere considerata come una complicanza cronica del diabete, poiché sia l'incidenza di cancro sia la mortalità sono aumentate in maniera significativa rispetto alla popolazione non diabetica (18). La possibilità che trattando pazienti diabetici con analoghi dell'insulina possa aumentare l'incidenza di cancro è un argomento ancora dibattuto. La trasformazione maligna di una cellula è un processo complesso che può essere diviso in varie fasi: iniziazione, promozione e progressione. Molti eventi devono concorrere per dare origine alla trasformazione maligna e non necessariamente fattori che favoriscono la progressione maligna sono anche in grado di promuovere l'iniziazione. Considerato che un cancerogeno mediamente impiega anni per esercitare il suo effetto e considerato l'uso cronico della terapia insulinica, non stupisce l'interesse a valutare nel tempo gli effetti degli analoghi dell'insulina. Inoltre, data l'eterogeneità dei tumori, l'effetto degli analoghi dell'insulina potrebbe essere diverso a seconda del tipo di tumore e potrebbe essere influenzato dal profilo di espressione dei recettori dell'insulina e dell'IGF-1. Infatti, nel tessuto tumorale possono essere espressi sia i recettori tipici (omo-tetrameri IR e IGF-1R) che i recettori ibridi (etero-tetrameri), formati sia da un emi-recettore dell'insulina combinato con un emi-recettore dell'IGF-1 (ibridi IR/IGF-1R) che dall'emi-recettore dell'isoforma A con l'emi-recettore dell'isoforma B (ibridi IR-A/IR-B). I recettori ibridi IR/IGF-1R si comportano come IGF-1R e quindi legano IGF-1 ad alta affinità (19), mentre i recettori ibridi IR-A/IR-B si comportano come IR-A, stimolando prevalentemente effetti mitogeni (20). In atto sono disponibili nella pratica clinica analoghi dell'insulina ad azione rapida (lispro, aspart, glulisina), utilizzati per i pasti, e analoghi ad azione prolungata

**Tabella 1** ♦ **Struttura degli analoghi dell'insulina ad azione rapida o prolungata approvati per l'uso clinico**

	STRUTTURA	NOME COMMERCIALE
<b>Analoghi ad azione rapida</b>		
Lispro*	Lys(B28)Pro(B29)	Humalog
Aspart	Asp(B28)	Novorapid
Faster Aspart	Asp (B28)	Fiasp
Glulisina	Lys(B3)Glu(B29)	Apidra
<b>Analoghi ad azione prolungata</b>		
Glargine U-100	Gly(A21)Arg(B31)Arg(B32)	Lantus
Glargine U-300	Gly(A21)Arg(B31)Arg(B32)	Toujeo
Detemir	Lys(B29) (N-tetradecanoyl)des(B30)	Levemir
Degludec	Lys(B29) (Nε-hexadecandioyl-γ-Glu)des(B30)	Tresiba

\* Disponibile alle concentrazioni di 100 e 200 unità/ml

(glargine, detemir, degludec), utilizzati come insulina basale (Tab. 1). L'insulina lispro è disponibile anche come biosimilare con caratteristiche sovrapponibili al prodotto originale; e in formulazioni da 200 U/ml con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche sovrapponibili alla formulazione 100 U/ml. Aspart è disponibile anche in una formulazione ad azione ancor più rapida grazie all'aggiunta di due eccipienti (faster aspart) (Tab. 1).

Glargine è disponibile come biosimilare con caratteristiche simili all'originale ed anche in una formulazione da 300 U/ml che, grazie al fatto di essere più concentrata, forma nel sottocutaneo un deposito più piccolo, da cui viene assorbita più lentamente (Tab. 1).

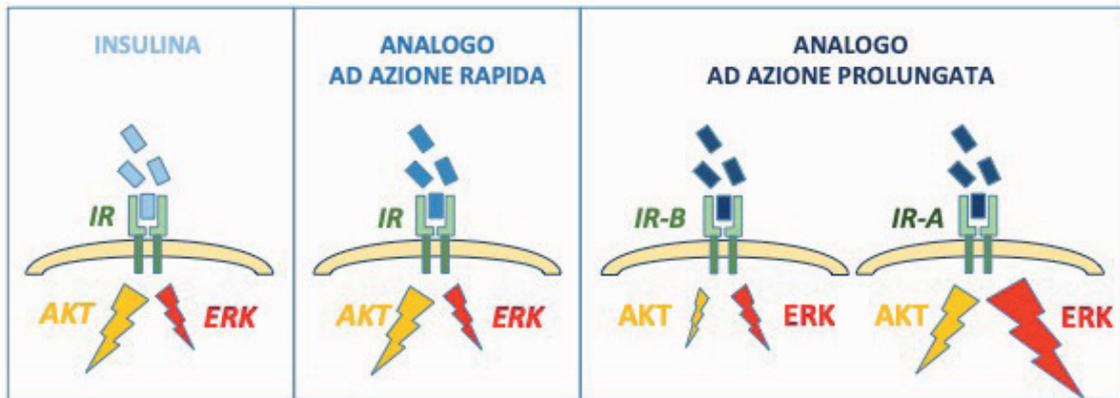
#### **ANALOGHI DELL'INSULINA AD AZIONE RAPIDA E CANCRO**

L'analogo lispro è stato ottenuto tramite una inversione tra prolina in posizione 28 con lisina in posizione 29 della catena B dell'insulina nativa. L'insulina aspart è stata ottenuta cambiando la prolina in posizione 28 della catena B con l'acido aspartico. Nell'analogo glulisine vi è una doppia sostituzione di aminoacidi: l'acido aspartico in posizione 3 della catena B con lisina e la lisina in posizione 29 della catena B con glutammina (Tab. 1). Tutte queste modifiche riducono la capacità dei tre analoghi ad azione rapida di formare in soluzione esameri; così l'assorbimento è più rapido, il picco insulinico dopo l'iniezione è maggiore e la durata d'azione è inferiore.

#### **Studi in vitro**

I primi dati di correlazione tra l'uso di un analogo ad azione rapida e cancro riguardano l'analogo B10Asp. In questo analogo una singola sostituzione di un aminoacido ha determinato una aumentata affinità di legame sia per IR che per IGF-1R, così come una maggiore permanenza in IR (dissociazione dal recettore più lenta) aumentandone il potenziale oncogenico (21-24). Queste caratteristiche si associavano nelle femmine di ratto ad un'aumentata incidenza di tumori mammari (25). Pertanto, lo sviluppo di questo analogo dell'insulina è stato interrotto dopo i risultati preclinici. In seguito tutti gli analoghi dell'insulina sono stati testati in fase preclinica e clinica per valutare il loro potenziale oncogenico. Tuttavia, i dati sono spesso incompleti e le procedure utilizzate per valutare l'effetto carcinogeno di B10Asp non sono state sistematicamente ripetute per tutti gli analoghi (17). Studi *in vitro* in linee cellulari trasfettate in modo da esprimere un solo tipo di isoforma di IR o IGF-1R indicano che tutti gli analoghi ad azione breve legano IR e IGF-1R con affinità simile all'insulina nativa (15). I dati sulla fosforilazione di IR sono pochi e difficili da paragonare a causa dei diversi modelli cellulari e delle eterogenee condizioni sperimentali utilizzati. Negli studi in cui gli analoghi dell'insulina sono stati utilizzati nello stesso modello cellulare, è stato osservato che la fosforilazione di entrambe le isoforme di IR e di IGF-1R è attivata dai tre analoghi ad azione rapida in maniera simile all'insulina nativa (15). Anche l'attivazione del segnale intracellulare sia di extracellular-signal-regulated kinase (ERK) (marker della via mitogena) che di protein kinase B (PKB/AKT) (marker della via metabolica) è simile tra gli analoghi ad azione rapida e l'insulina nativa (15) (Fig. 1).

**Figura 1** ♦ Attivazione di AKT e di ERK in seguito alla stimolazione di IR da parte di insulina o degli analoghi dell'insulina. Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida attivano AKT ed ERK in modo simile all'insulina. Le due vie si attivano in maniera diversa in risposta agli analoghi dell'insulina ad azione prolungata: rispetto ad insulina, tramite IR-B attivano un po' meno AKT, mentre tramite IR-A attivano di più ERK



Per quanto riguarda IGF-1R, è noto che l'iperespressione e/o l'attivazione sono associati ad un aumentato rischio di cancro (26-29). I risultati dell'attivazione di IGF-1R da parte degli analoghi ad azione rapida non sono sempre concordanti. Nel lavoro di Kurtzhals e coll., è riportato che lispro rispetto ad insulina nativa ha una affinità di legame per IGF-1R lievemente maggiore (24); nello stesso lavoro aspart presentava una affinità per IGF-1R inferiore (24). In un modello ingegnerizzato in cui è iper-espresso solo IGF-1R, tutti e tre gli analoghi ad azione rapida legano IGF-1R con affinità simile a quella dell'insulina nativa (15).

L'effetto mitogeno degli analoghi dell'insulina è stato studiato anche in linee cellulari di cancro. Con le dovute riserve per i modelli cellulari *in vitro*, in diversi studi i risultati sono stati comunque simili. Gli analoghi ad azione rapida stimolano la proliferazione di cellule di cancro in maniera simile all'insulina nativa (24, 30-32). Invece, non abbiamo dati sufficienti sull'effetto trasformante degli analoghi. In fibroblasti embrionali di topo che iper-esprimono IR-A, o IR-B, o IGF-1R gli analoghi ad azione rapida utilizzati nella pratica clinica non stimolano la crescita cellulare ancoraggio-indipendente (un marker di trasformazione) (15).

#### Studi clinici

Gli studi clinici di associazione degli analoghi ad azione rapida con il rischio di cancro non sono numerosi, probabilmente a motivo dei dati *in vitro* rassicuranti. In uno

studio tedesco di coorte, retrospettivo, con oltre 127.000 pazienti e un periodo medio di follow-up di 1,6 anni, l'utilizzo degli analoghi dell'insulina lispro o aspart non è stato associato ad un'aumentata incidenza di cancro (33). Un'ulteriore studio retrospettivo, caso-controllo, non ha evidenziato un aumento di cancro con l'uso degli analoghi ad azione rapida lispro e aspart. Tuttavia, il numero di pazienti trattati con aspart era troppo esiguo per poter trarre delle conclusioni (34). Più recentemente, in uno studio condotto su dati estratti dalle cartelle dei medici di medicina generale in Canada, Regno Unito e Francia, il rischio di cancro mammario, aggiustato per tutti i fattori confondenti noti, legato all'uso di lispro ed aspart era simile a quello dell'insulina umana nativa (35).

#### ANALOGHI DELL'INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA E CANCRO

L'effetto prolungato degli analoghi glargine, detemir e degludec è stato ottenuto attraverso due modalità. Una consiste nel creare un deposito nel tessuto sottocutaneo: l'insulina glargine infatti, disciolta in una soluzione a pH acido, ha una bassa solubilità a pH fisiologico, per cui precipita nel sito d'iniezione. Dal sottocutaneo si ha poi la lenta dissociazione dell'insulina che in forma monomerică passa nella circolazione sistemica. Un'altra modalità, utilizzata per l'analogo detemir, consiste nell'aggiungere alla molecola dell'insulina un acido grasso con una catena a 14 atomi di carbonio (acido miristico) che ne permette

il legame all'albumina. Dall'albumina poi l'analogo detemir viene lentamente rilasciato. L'analogo degludec deve la sua lunga durata d'azione alla combinazione delle due modalità. In particolare, come l'insulina glargine, sebbene con un differente meccanismo, forma nel sottocutaneo un deposito di multi-esameri solubili, da cui l'analogo degludec viene lentamente e continuamente rilasciato nella circolazione sistemica in forma monomeric. I monomeri presentano un acido glutammico che funge da spaziatore per il legame con un acido grasso di 16 atomi di carbonio che ne permette il legame all'albumina. Il risultato finale di questo doppio ritardo di azione è che questo analogo ha una durata d'azione più lunga rispetto agli altri due.

### Studi *in vitro* e nell'animale

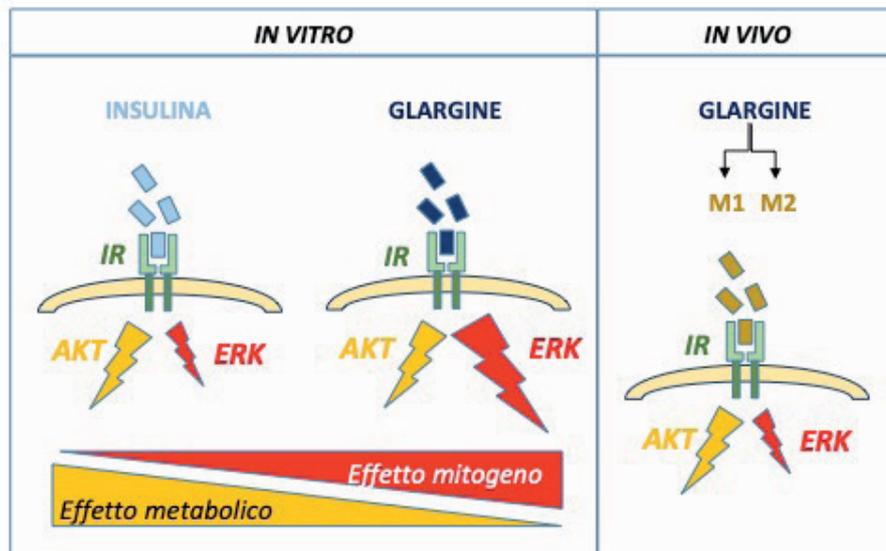
La valutazione del potenziale rischio di cancro per i tre analoghi dell'insulina ad azione prolungata impiegati nella pratica clinica ha riguardato prevalentemente l'insulina glargine, perché disponibile da più tempo, mentre solo pochi studi hanno preso in considerazione l'analogo detemir ed ancora meno l'insulina degludec, ultima arrivata in ordine di tempo. Una prima considerazione da fare sul potenziale effetto cancerogeno degli analoghi dell'insulina ad azione prolungata è la concentrazione ematica che si raggiunge con la somministrazione esogena. Infatti, i livelli plasmatici dell'insulina endogena variano in un range compreso tra 50-200 pmol/L, mentre per l'azione prolungata di questi analoghi le concentrazioni sono molto più alte di quelle fisiologiche (1.600 pmol/L per detemir e 6.000 pmol/L per degludec) e non è ancora noto il rapporto tra analogo legato e analogo libero (36). Le elevate concentrazioni di macromolecole derivate dagli analoghi dell'insulina (dimeri per glargine e di-esameri per degludec), che rimangono in circolo per circa 20-40 ore, potenzialmente potrebbero alterare il ciclo cellulare e aumentare il rischio di cancro (37). In un modello cellulare ingegnerizzato esprime solo IR-A o IR-B, o IGF-1R, sia glargine che detemir aumentano, rispetto ad insulina nativa, l'attivazione di ERK (via mitogena), mentre l'attivazione di AKT (via metabolica) è simile a quella dell'insulina nativa (15). In particolare, tramite IR-A glargine e detemir attivano AKT in maniera simile all'insulina nativa, ma ERK significativamente più dell'insulina nativa (Fig. 1). Tramite IR-B entrambi gli analoghi ad azione prolungata attivano AKT meno dell'insulina nativa ed ERK in maniera simile all'insu-

lina nativa (15) (Fig. 1). Il risultato, in entrambi i casi, è un rapporto di attivazione ERK/AKT a favore di ERK, nonostante la fosforilazione di IR sia per i due analoghi simile a quella dell'insulina nativa (15, 38) (Fig. 1). Inoltre, diversi studi hanno riportato per glargine un'aumentata affinità di legame ed attivazione di IGF-1R (32, 39).

Tuttavia, queste osservazioni *in vitro* non riflettono necessariamente quello che succede *in vivo*. Glargine, iniettata nel tessuto sottocutaneo, subisce una degradazione proteolitica con formazione di due molecole M1 e M2 metabolicamente attive che hanno una affinità per IGF-1R e una potenza mitogena minore dell'insulina nativa (16). Inoltre, M1 e M2 attivano la via metabolica e la via mitogena di IR in maniera simile a quella dell'insulina nativa (Fig. 2). In un modello murino di diabete, nessuno dei tre analoghi ad azione prolungata attualmente disponibili nella pratica clinica, né M1 e M2, promuove la crescita di tumore mammario (40). In un altro modello murino l'effetto di glargine sullo sviluppo di cancro mammario è risultato simile a quello dell'insulina umana nativa (41). Invece, due studi in cui sono stati usati sieri di pazienti diabetici hanno sollevato dubbi sull'effetto mitogeno dell'insulina glargine. Uno studio ha valutato *in vitro* in cellule di carcinoma mammario l'effetto di sieri di pazienti diabetici trattati in crossover con glargine o con insulina umana nativa. I sieri dei pazienti trattati con glargine stimolavano la proliferazione cellulare più dei sieri degli stessi pazienti trattati con insulina umana (42). In un altro studio i livelli sierici di IGF-1 sono risultati più bassi nei pazienti diabetici trattati per 12 settimane con glargine, rispetto a pazienti trattati con detemir (43). Gli autori hanno ipotizzato una maggiore attivazione di IGF-1R da parte di glargine con conseguente riduzione di IGF-1 per un meccanismo di feedback negativo (43). Risultati contrastanti possono essere spiegati dai diversi modelli e dalle diverse condizioni sperimentali utilizzati.

A tal proposito, nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato che l'insulina nativa e i suoi analoghi stimolano la proliferazione cellulare di diverse linee cellulari di cancro mammario in maniera differente. La proliferazione cellulare è maggiore quando IR, e in particolare IR-A, sono iper-espressi; comunque la correlazione non è lineare e vari fattori possono influenzarla (30). In questo studio *in vitro* gli analoghi glargine e detemir, rispetto ad insulina nativa, aumentano in maniera significativa la crescita di

**Figura 2** ◆ Attivazione di AKT e di ERK da parte dell'insulina o dell'analogo ad azione prolungata glargine. Il legame di glargine a IR determina una attivazione prevalente della via mitogena (ERK), a differenza dell'insulina che attiva prevalentemente la via metabolica (AKT). Tuttavia, la degradazione proteolitica di glargine *in vivo* produce due metaboliti attivi M1 e M2 che legandosi ad IR attivano una cascata del segnale post-recettoriale paragonabile all'insulina



una linea cellulare di cancro mammario. Invece, in tutte e quattro le linee di cancro mammario studiate, detemir è significativamente più efficace a stimolare l'invasione cellulare. Infine, gli effetti sulla proliferazione e sull'invasione cellulare non sono risultati correlati (30). L'insieme di questi dati suggerisce che la risposta delle cellule maligne agli analoghi dell'insulina è specifica per ogni tipo cellulare e può dipendere dalla combinazione di effetti di più fattori non sempre noti.

Per quanto riguarda detemir è stato riportato che l'affinità di legame per IGF-1R è inferiore rispetto ad insulina nativa (24). Tuttavia, in cellule ingegnerizzate iper-esprimenti solo IGF-1R e in cui è stata eliminata l'interferenza dell'albumina, l'affinità di legame di detemir e di glargine per IGF-1R era simile e maggiore di quella dell'insulina nativa (15). Infine, i dati riguardanti le interazioni di degludec con IR e IGF-1R sono limitati. Risultati preliminari indicano che l'affinità per IR è simile ad insulina nativa, mentre l'affinità per IGF-1R è minore dell'insulina nativa (44).

Per tutti gli analoghi dell'insulina disponibili nella pratica clinica non ci sono sinora studi che abbiano valutato l'interazione con i recettori ibridi IR/IGF-1R e IR-A/IR-B.

#### Studi clinici

La problematica di un aumentato rischio di cancro in pazienti trattati con l'analogo ad azione prolungata glargine è stata sollevata da una serie di studi retrospettivi e osservazionali di registri nazionali pubblicati nel 2009 (33, 45-46). Tuttavia, gli studi non giungevano a risultati concordanti. In particolare, nello studio tedesco è stato osservato un aumentato rischio di cancro, con effetto dose-dipendente, nei pazienti trattati con glargine rispetto a pazienti trattati con insulina NPH (HR 1,31 per 50 U di dose giornaliera) (33). Nella coorte svedese è stato trovato un aumento esclusivamente del carcinoma mammario nelle pazienti trattate con glargine in monoterapia (HR 1,99) (45). Nello studio scozzese un sottogruppo di 447 pazienti che praticavano solo glargine presentava un rischio aumentato di cancro mammario rispetto alle pazienti che praticavano anche altri analoghi dell'insulina (HR 1,55) (46). Tali studi osservazionali presentavano anche importanti limiti metodologici e statistici, oltre che un breve periodo di follow-up (<3 anni) (47). Più recentemente una revisione di studi osservazionali ha analizzato 16 studi di coorte e 3 di caso-controllo. Tutti gli studi hanno valutato l'incidenza di cancro con l'uso di glargine ed alcuni hanno valutato anche detemir. In quattro di essi l'uso di glargine si associava ad un rischio

aumentato di cancro mammario. Tuttavia, il periodo di follow-up era breve (da 0,9 a 7 anni) (48).

Uno studio recente ha valutato il rischio di cancro della mammella in 22.395 donne diabetiche trattate con gli analoghi glargine e detemir in un periodo di follow-up di 12 anni. È stato riscontrato un rischio aumentato di cancro della mammella in pazienti trattate con glargine rispetto ad insulina NPH (HR 1,44). Il rischio aumentava con l'aumentare della dose di glargine (HR 2,29 per la posologia più alta) e della durata di trattamento (HR 2,23 per >5 anni) (49). Gli stessi autori hanno affermato che il numero di pazienti che praticava detemir era molto basso per potere trarre delle conclusioni (49). In un altro studio con un disegno sperimentale simile, con una coorte più piccola, non è stato riscontrato un aumento di cancro mammario nelle pazienti trattate con glargine. Il periodo di follow-up non era però proseguito dopo la sospensione della glargine (50).

I risultati contrastanti degli studi clinici possono essere spiegati dall'eterogeneità delle osservazioni in termini di dose di analogo utilizzato, durata di trattamento e di follow-up. Tuttavia, una recente analisi effettuata su una grande coorte di registri nazionali del nord Europa non ha evidenziato un effetto della durata di trattamento sul rischio di cancro sia per l'analogo glargine che per detemir (51). In questo studio è stato osservato un rischio più alto per cancro del colon-retto (HR 1,54) e cancro dell'endometrio (HR 1,78) in donne trattate con glargine, ma solo in quelle con una durata molto breve di trattamento (<0,5 anni), mentre una durata maggiore di trattamento era associata ad un rischio inferiore per alcuni tipi di cancro. Detemir presentava un rischio di cancro simile all'insulina NPH (51). I risultati ottenuti con glargine utilizzata per un periodo breve sono di difficile interpretazione e richiedono ulteriori conferme. Gli autori ipotizzano che i pazienti trattati con glargine hanno un compenso glicemico migliore, attribuendo all'iperglicemia il ruolo di promotore della proliferazione cellulare. In generale gli studi su registri di nazioni sono facilmente criticabili non solo per la tipologia di studio osservazionale, ma anche per la mancanza di molte informazioni necessarie per l'interpretazione dei risultati, come ad esempio l'abitudine tabagica, il BMI, la familiarità per cancro, ecc. Uno studio caso-controllo condotto su una popolazione di dimensioni limitate ma meglio caratterizzata e osservata per un tempo più lungo, ha riportato che pazienti trattati

con dosi di insulina glargine superiori a 0,3 U/kg presentavano un aumento del rischio di cancro. Il rischio aumentato veniva confermato anche dopo l'esclusione dei casi di tumore diagnosticati nel primo anno successivo all'inizio della terapia insulinica (34). Tuttavia, in questo studio la numerosità limitata del campione non consente una sotto-analisi per tipo di tumore, né di escludere l'eventualità di un risultato casuale.

Per superare alcune limitazioni sono di fondamentale importanza gli studi prospettici, come quello denominato ORIGIN pubblicato nel 2012. In tale studio sono stati randomizzati 12.537 pazienti diabetici trattati con glargine o con ipoglicemizzanti orali per valutare gli eventi cardiovascolari. Nei due gruppi, pur non essendo un endpoint principale, è stata anche valutata l'incidenza di cancro, che è risultata simile (52). Tuttavia, nonostante il pregio del disegno prospettico, anche per questo studio emergono delle criticità: primo, l'uso di una posologia bassa di glargine, in molti pazienti meno di 0,3 U/kg; secondo, la mediana del periodo di follow-up era di 6,2 anni con oltre il 50% dei pazienti che ha temporaneamente o permanentemente interrotto il trattamento; terzo, i dati non sono stati corretti per l'eventuale terapia ipoglicemizzante associata, fattore potenzialmente rilevante se si considera che per la metformina esistono evidenze di un potenziale effetto anti-mitogeno (53-54).

Tuttavia, è oggettivamente complesso e dispendioso disegnare studi prospettici che valutano il rischio di cancro associato all'uso degli analoghi dell'insulina e che siano capaci di chiarire l'influenza di svariati possibili fattori confondenti (eterogeneità di diabete e cancro, trattamenti utilizzati per le due patologie, posologia e durata di utilizzo, nonché un adeguato periodo di osservazione). Infatti, un carcinogeno per quanto potente, come il fumo di sigaretta, può richiedere decenni per esplicitare i suoi effetti (55). Invece, la maggior parte degli studi che hanno valutato l'associazione degli analoghi dell'insulina con il cancro presentano un follow-up inferiore a 5 anni, periodo insufficiente per valutare l'effetto di un cancerogeno debole quale può essere l'insulina nativa o gli analoghi dell'insulina.

## CONCLUSIONI

I pazienti diabetici presentano per molteplici motivi un aumentato rischio di cancro (56). L'iperinsulinemia

endogena (da insulino-resistenza) o esogena (da trattamento) aumenta il rischio di cancro. Il trattamento con gli analoghi dell'insulina ha migliorato il compenso glicemico e la qualità di vita dei pazienti con diabete mellito ma, per le modifiche della struttura dell'insulina, ha sollevato dubbi sul loro potenziale oncogenico. Gli studi *in vitro* ne hanno spiegato i potenziali meccanismi. Le preoccupazioni maggiori riguardano gli analoghi ad azione prolungata. Il potenziale incremento del rischio di cancro correlato al loro uso, rispetto all'insulina nativa, rappresenta una questione ancora oggi dibattuta e non completamente risolta.

La maggior parte degli studi epidemiologici è di tipo osservazionale e deve pertanto essere valutata con cautela. Per quanto l'analisi statistica permetta di correggere i risultati per alcuni parametri confondenti, la scelta terapeutica, nella pratica clinica, si basa su una moltitudine di fattori difficilmente valutabili tutti insieme nell'ambito di un disegno sperimentale. Per tali motivi, sarebbe importante poter ricorrere a studi di intervento, nei quali l'assegnazione ad un determinato trattamento avviene sulla base di una randomizzazione. Inoltre, sarebbe più corretto studiare esclusivamente pazienti naïve alla terapia insulinica (57). Tuttavia, è molto difficile disegnare e realizzare studi prospettici adeguati a chiarire tale problematica. Ulteriori errori di interpretazione dei risultati possono derivare dall'analisi composita di diversi tipi di tumori che, come è noto, possono presentare differenti caratteristiche biologiche. Comunque, a dati certi sui vantaggi di un trattamento insulinico con gli analoghi, che ha migliorato il compenso glicemico e ha ridotto le complicanze croniche micro e macrovascolari e la mortalità, corrispondono dati incerti su un potenziale aumentato rischio di neoplasie. La scelta del trattamento deve mirare ad una terapia personalizzata capace di ottimizzare il compenso glicemico e che consideri anche aspetti quali la storia personale e/o familiare di tumori, nonché, ancor più difficile, la eventuale presenza di carcinomi *in situ*, non ancora diagnosticati. Devono essere utilizzate anche tutte le strategie (dieta, attività fisica, farmaci) per ridurre l'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia.

In conclusione, le evidenze cliniche in atto disponibili escludono un aumentato rischio di cancro per i pazienti diabetici trattati con analoghi dell'insulina ad azione rapida, mentre non dimostrano né escludono un aumen-

tato rischio per quelli trattati per lungo tempo con analoghi dell'insulina ad azione prolungata. Per rispondere a questo quesito sono necessari ulteriori studi retrospettivi e prospettici che tengano anche in considerazione la posologia dell'analogo, la durata del trattamento e che differenzino l'analisi in base al tipo di tumore.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mynarcik DC, Williams PF, Schaffer L, et al. Identification of common ligand binding determinants of the insulin and insulin-like growth factor 1 receptors. Insights into mechanisms of ligand binding. *J Biol Chem* 272: 18650-18655, 1997.
2. Slieker LJ, Brooke GS, Dimarchi RD et al. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 40(Suppl 2): S54-S61, 1997.
3. Brange J, Ribbel U, Hansen JF et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 333: 679-682, 1988.
4. Rechler MM, Nissley SP. The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 47: 425-442, 1985.
5. Ferrannini E, Cobelli C. The kinetics of insulin in man. II. Role of the liver. *Diabetes/Metabolism Reviews* 3: 365-397, 1987.
6. Roudnicky F, Dieterich LC, Poyet C, et al. High expression of insulin receptor on tumour-associated blood vessels in invasive bladder cancer predicts poor overall and progression-free survival. *J Pathol* 242: 193-205, 2017.
7. Frasca F, Pandini G, Scialia P, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 19: 3278-3288, 1999.
8. Kalli KR, Falowo OI, Bale LK, et al. Functional insulin receptors on human epithelial ovarian carcinoma cells: implications for IGF-II mitogenic signaling. *Endocrinology* 143: 3259-3267, 2002.
9. Vella V, Pandini G, Sciacca L, et al. A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 245-254, 2002.
10. Sciacca L, Costantino A, Pandini G, et al. Insulin receptor activation by IGF-II in breast cancers: evidence for a new

- autocrine/paracrine mechanism. *Oncogene* 18(15): 2471-2479, 1999.
11. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, et al. Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View. *Endocr Rev* 38: 379-431, 2017.
  12. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 30: 586-623, 2009.
  13. Denley A, Wallace JC, Cosgrove LJ, et al. The insulin receptor isoform exon 11- (IR-A) in cancer and other diseases: a review. *Horm Metab Res* 35: 778-785, 2003.
  14. Sacco A, Morcavallo A, Pandini G, et al. Differential signaling activation by insulin and insulin-like growth factors I and II upon binding to insulin receptor isoform A. *Endocrinology* 150: 3594-602, 2009.
  15. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 53: 1743e53, 2010.
  16. Sommerfeld MR, Muller G, Tschank G, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS one* 5: e9540, 2010.
  17. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 52: 1699-708, 2009.
  18. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364: 829-841, 2011.
  19. Soos MA, Field CE, Siddle K. Purified hybrid insulin/insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin, with high affinity. *Biochem J* 290 (Pt 2): 419-426, 1993.
  20. Blanquart C, Achi J, Issad T. Characterization of IRA/IRB hybrid insulin receptors using bioluminescence resonance energy transfer. *Biochem Pharmacol* 76(7): 873-883, 2008.
  21. Hansen, BF, Danielsen, GM, Drejer, K, et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 315 (Pt 1): 271-279, 1996.
  22. Berti L, Kellerer M, Bossenmaier B, et al. The long acting human insulin analog HOE 901: characteristics of insulin signalling in comparison to Asp(B10) and regular insulin. *Horm Metab Res* 30: 123-129, 1998.
  23. Milazzo G, Sciacca L, Papa V, et al. ASPB10 insulin induction of increased mitogenic responses and phenotypic changes in human breast epithelial cells: evidence for enhanced interactions with the insulin-like growth factor-I receptor. *Mol Carcinog* 18: 19-25, 1997.
  24. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999-1005, 2000.
  25. Ebeling P, Tuominen JA, Koivisto VA. Insulin analogues and carcinoma of the breast. *Diabetologia* 39: 124-125, 1996.
  26. Furstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *The lancet oncology* 3(5): 298-302, 2002.
  27. LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 195(2): 127-137, 2003.
  28. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363(9418): 1346-1353, 2004.
  29. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3): 302-310, 2007.
  30. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. Biological effects of insulin and its analogs on cancer cells with different insulin family receptor expression. *Journal of cellular physiology* 229: 1817-1821, 2014.
  31. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, et al. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocrine-related cancer* 16: 429-441, 2009.
  32. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes/metabolism research and reviews* 25(1): 41-49, 2009.
  33. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52: 1732-1744, 2009.
  34. Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33: 1997-2003, 2010.
  35. Grimaldi-Bensouda L, Cameron D, Marty M, et al. ISICA Group. Risk of breast cancer by individual insulin use: an international multicenter study. *Diabetes Care* 37(1): 134-143, 2014.
  36. Monnier L, Colette C, Owens D. Basal insulin analogs: from pathophysiology to therapy. What we see, know,

- and try to comprehend? *Diabetes & metabolism* 39: 468-476, 2013.
37. Adams GG, Alzahrani Q, Jiwani SI, et al. Glargine and degludec: Solution behaviour of higher dose synthetic insulins. *Scientific reports* 7: 7287, 2017.
  38. Vigneri R, Squatrito S, Sciacca L. Insulin and its analogs: actions via insulin and IGF receptors. *Acta Diabetol* 47(4): 271-278, 2010.
  39. Hansen BF, Glendorf T, Hegelund AC, et al. Molecular characterisation of long-acting insulin analogues in comparison with human insulin, IGF-1 and insulin X10. *PloS one* 7: e34274, 2012.
  40. Gallagher EJ, Zelenko Z, Tobin-Hess A, et al. Non-metabolisable insulin glargine does not promote breast cancer growth in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 59 :2018-25, 2016.
  41. Ter Braak B, Siezen C, Speksnijder EN, et al. Mammary gland tumor promotion by chronic administration of IGF1 and the insulin analogue AspB10 in the p53R270H/(+) WAPCre mouse model. *Breast cancer research* 17: 14, 2015.
  42. Mayer D, Chantelau E. Treatment with insulin glargine (Lantus) increases the proliferative potency of the serum of patients with type-1 diabetes: a pilot study on MCF-7 breast cancer cells. *Archives of physiology and biochemistry* 116: 73-78, 2010.
  43. Cander S, Oz Gul O, Dizdar OS, et al. Assessing the Impact of Insulin Glargine and Detemir Treatment to Serum Total IGF1 Levels in the Insulin-Naive Type 2 Diabetic Patients. *Metabolic syndrome and related disorders* 15: 220-225, 2017.
  44. Nasrallah SN, Reynolds LR. Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just another Basal Insulin? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 5: 31-37, 2012.
  45. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745-1754, 2009.
  46. Colhoun HM, Group SE. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52: 1755-1765, 2009.
  47. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 374: 511-513, 2009.
  48. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, et al. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* 39: 486-494, 2016.
  49. Wu JW, Azoulay L, Majdan A, et al. Long-Term Use of Long-Acting Insulin Analogs and Breast Cancer Incidence in Women With Type 2 Diabetes. *J Clin Oncol* 35: 3647-3653, 2017.
  50. Kostev K, Kalder M. Long-term use of basal insulin and the risk of breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 168(3): 763-764, 2018.
  51. But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 60: 1691-1703, 2017.
  52. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine* 367: 319-328, 2012.
  53. Vigneri R, Vigneri P, Frittitta L. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes. *N Engl J Med* 367: 1761-2; author reply 1763-1764, 2012.
  54. Leow MK. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes. *N Engl J Med* 367: 1763; author reply 1763-1764, 2012.
  55. Loeb LA, Harris CC. Advances in chemical carcinogenesis: a historical review and prospective. *Cancer research* 68: 6863-6872, 2008.
  56. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine-related cancer* 16: 1103-1123, 2009.
  57. Autier P, Bota M, Koechlin A, et al. Studies on the Influence of Long Acting Insulin Analogs on Cancer Risk Should Be Based on the New-User Design Only. *J Clin Oncol* 36(8): 829-830, 2018.

## La persona con diabete tipo 1 e le immersioni subacquee

Matteo Andrea Bonomo<sup>1</sup>, Giovanni Careddu<sup>2</sup>, Gerardo Corigliano<sup>3</sup>, Paolo Di Bartolo<sup>4</sup>, Pasquale Longobardi<sup>5</sup>, Andrea Fazi<sup>6</sup>, Elena Cimino<sup>7</sup>, Elena Gamarra<sup>8</sup>, Umberto Valentini<sup>9</sup>

<sup>1</sup>SSD Diabetologia, ASST “Grande Ospedale Metropolitano Niguarda”, Milano; <sup>2</sup>SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL 3 Genova; <sup>3</sup>Servizio di Diabetologia AID, ASL Napoli 1; <sup>4</sup>UO di Diabetologia, Rete Clinica di Diabetologia Aziendale, Dipartimento Internistico di Ravenna, AUSL della Romagna; <sup>5</sup>Centro Iperbarico Ravenna, Presidente Società Italiana Medicina Subacquea e Iperbarica (SIMSI); <sup>6</sup>Sistema Integrato delle Emergenze, Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Marche; <sup>7</sup>UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>8</sup>SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, A.O.U. Città della Salute e della Scienza San Giovanni Battista “Le Molinette”, Torino; <sup>9</sup>UOC Medicina Generale ad indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia

### PREMESSA

Per la prima volta, l'edizione 2018 degli “Standard di cura” italiani ha inserito le immersioni subacquee con autorespiratore fra le attività sportive consentite alla persona con diabete (1). Si tratta di una svolta importante, che anche nel nostro Paese porta finalmente, in un documento ufficiale di grande prestigio come gli “Standard”, un elemento di chiarezza su una questione da tempo molto dibattuta a livello internazionale, sulla quale si sono succedute anche negli ultimi anni posizioni contrastanti. Un'incertezza peraltro non ancora del tutto risolta, con atteggiamenti di maggiore o minore apertura, ed in alcuni casi di dubbio, se non di sostanziale chiusura, presenti sia nel mondo diabetologico sia in altre branche, come la Medicina dello Sport e la Medicina Iperbarica; lo stesso vale per l'ambiente della subacquea, in particolare della didattica.

Rimanendo nel campo della diabetologia, infine, dubbi e ripensamenti sulla accessibilità di questo sport hanno caratterizzato a lungo anche l'associazionismo più attento a queste tematiche. Se è infatti vero che, nel sito web della Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici “ANIAD”, è da qualche anno prevista una sezione speci-

ficamente dedicata alla subacquea, dove si parla espressamente dello “sdoganamento” di questa attività, ed è disponibile un “Protocollo operativo per persone con diabete che intendono cimentarsi nella subacquea”, ancora

### 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](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche 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](http://www.fad.siditalia.it)**

nel 2014 un documento ufficiale della stessa “ANIAD” (“Il programma ottimale di attività fisica per le persone affette da diabete mellito”) riportava che: “... viene fortemente sconsigliata l’immersione subacquea perché richiede dei tempi obbligati per l’emersione che non sono compatibili con la gestione della crisi ipoglicemica”.

Da queste contraddizioni si può comprendere come siamo in realtà di fronte ad un problema non semplice, alla cui complessità concorrono implicazioni di varia natura: in prima istanza cliniche, ma anche di sicurezza, normative, medico-legali. Nei paragrafi che seguono si cercherà pertanto di fornire un inquadramento generale, partendo dalla fisiologia di questo particolare tipo di attività fisica, esaminandone i potenziali rischi specifici per la persona con diabete e le possibili soluzioni messe a punto per assicurarne una pratica in sicurezza. Verranno poi ricordate le principali esperienze condotte in vari Paesi, che sono state alla base del progressivo adeguamento delle linee-guida internazionali, per concludere con i programmi fin qui svolti e tuttora attivi a livello italiano, e con una discussione sulle prospettive oggi aperte dai progressi tecnologici in evoluzione.

### **CARATTERISTICHE DELLA ATTIVITÀ SUBACQUEA**

Il nuoto, praticato in acque libere (mare, laghi, fiumi...) o in acque confinate (piscina), è considerato una delle attività sportive che meglio si adatta alle necessità della persona con diabete. È infatti un tipo di esercizio che mette in movimento la maggior parte dei muscoli somatici, contribuisce ad un armonico sviluppo e, se effettuato a livello non agonistico, presenta tutti i vantaggi di una tipica attività aerobica, quindi allattacida, praticabile ad ogni età. Inoltre per la ridotta spinta gravitazionale e per l’effetto “massaggio” dell’acqua migliora la circolazione, e non impatta con le teste metatarsali, notoriamente punto debole del piede del soggetto diabetico.

Molte di queste affermazioni sono in realtà applicabili, con ovvi adattamenti, anche alla attività subacquea, e in particolare alle immersioni con autorespiratore (“ARA” o, usando un termine anglosassone molto diffuso, “SCUBA”: “Self Contained Underwater Breathing Apparatus”). Per la parte che si svolge in acqua, le immersioni con ARA, in condizioni normali, sono infatti una attività aerobica a bassa intensità, comportante pinneggiamento lento e regolare e modesti movimenti delle braccia; dal punto di

vista del dispendio energetico esse sarebbero quindi equiparabili al nuoto in superficie (2). Bisogna tuttavia considerare anche la fase di preparazione (vestizione, trasporto e montaggio della attrezzatura, raggiungimento del punto di immersione), la temperatura che può presentare escursioni termiche importanti (caldo in superficie, freddo in immersione), i possibili imprevisti (correnti, onde, intorbidamento) e, non ultimo, lo “stress” derivante, per i meno esperti, dal trovarsi in un ambiente “diverso” e, in profondità, quasi “ostile” (scarsa luminosità, difficoltà di comunicazione e di orientamento).

Tutte queste componenti fanno quindi della attività subacquea un esercizio discretamente impegnativo, sia fisicamente sia psicologicamente, che richiede equilibrio, tranquillità, ed una buona condizione fisica generale. Questo naturalmente vale per il soggetto diabetico come per qualunque altra persona; si tratta ora di esaminare se la condizione diabetica comporti, di per sé, problematiche e rischi particolari, e come essi vadano affrontati.

### **LA PERSONA CON DIABETE E LE IMMERSIONI CON ARA: RISCHI SPECIFICI**

Esistono certamente alcuni rischi connessi alla pratica subacquea, principalmente dovuti all’aumento della pressione negli spazi aerei, alla aumentata pressione di azoto in profondità, a disturbi gastrointestinali e, soprattutto, alla patologia da decompressione (3). Si tratta però, fortunatamente, di evenienze rare e, per quanto concerne l’argomento di cui ci stiamo occupando, solo minimamente influenzate dalla presenza di una malattia diabetica non complicata e in buon compenso, prevenibili con una corretta preparazione del paziente e con l’adozione di misure precauzionali adeguate.

Un primo elemento aggiuntivo di criticità dovuto al diabete potrebbe essere ancora potenzialmente legato alla pressione ambientale, per un possibile aumento dell’assorbimento di insulina dai depositi s.c., con conseguente reazione ipoglicemica in immersione. Altri problemi possono derivare da una iperglicemia da stress o, all’opposto, da una ipoglicemia dovuta all’aumentato dispendio calorico. Vanno poi considerati eventuali disturbi gastroenterici in caso di gastroparesi nei soggetti con neuropatia autonoma (4).

Tutti i pericoli ora elencati devono essere conosciuti, e non sottovalutati, ma si può dire che buona parte di essi è ra-

gionevolmente prevenibile con una accurata valutazione preliminare, che escluda le persone con chiare controindicazioni, e con una serie di misure precauzionali facilmente attuabili.

Pertanto, oltre a valutare attentamente la presenza di controindicazioni generali all'attività subacquea, è essenziale indagare possibili condizioni di rischio specifiche, conseguenti a particolari caratteristiche della malattia diabetica. Si tratta, in sintesi, di aspetti legati al controllo metabolico, alla sensibilità all'ipoglicemia, alla presenza di complicanze croniche, alla regolarità dei controlli clinici e, più in generale, alla "compliance" del paziente:

### **Scompenso metabolico**

Oltre agli ovvi pericoli conseguenti ad un episodio di chetoacidosi in immersione (peraltro poco probabile, data la breve durata di un'immersione ricreativa), anche uno scompenso glicemico di minore entità, ma comunque caratterizzato da iperglicemia prolungata, potrebbe teoricamente comportare rischi seri, causando uno stato di disidratazione, considerato fra le cause favorevoli la malattia da decompressione, una delle complicazioni più temibili delle immersioni con ARA.

### **Ipoglicemia non avvertita**

Data la gravità del pericolo rappresentato dall'ipoglicemia, di cui si tratterà ampiamente nei prossimi paragrafi, il suo riconoscimento è evidentemente fondamentale per la sicurezza della persona che si immerge. La presenza di "hypoglycemia unawareness" rappresenta quindi un fattore di rischio importante, e questa condizione va attentamente indagata, ed esclusa, prima di autorizzare ogni forma di attività subacquea.

### **Complicanze croniche**

Non vi sono, in realtà, evidenze del peggioramento di una pre-esistente microangiopatia diabetica nelle condizioni iperbariche proprie di un'immersione ricreativa, né è stato dimostrato che la presenza di queste complicanze comporti di per sé problemi di sicurezza durante l'attività subacquea; tuttavia viene considerato prudente evitare questa pratica sportiva quando sia documentato un quadro conclamato di nefropatia, o una retinopatia di grado superiore ad una forma non proliferante lieve. Lo stesso vale per la polineuropatia diabetica sensitivo-motoria, mentre una diagnosi di neuropatia autonoma riman-

da al problema, prima ricordato, di possibili ipoglicemie inavvertite. Più evidente, invece, il rischio potenzialmente legato a complicanze macrovascolari, e in primo luogo cardiache, in un tipo di attività dove possono sempre verificarsi, spesso in maniera imprevedibile, situazioni di stress fisico o psicologico anche rilevante.

### **Affidabilità del paziente**

Considerando le peculiarità del tipo di sport di cui ci stiamo occupando, i rischi ad esso potenzialmente connessi, la complessità di alcune procedure e, conseguentemente, l'attenzione e la precisione richieste per una loro corretta applicazione, è chiaro che un elemento di sicurezza preliminare deve consistere in una buona affidabilità di base del paziente. Al contrario, irregolarità nei controlli clinici e nell'automonitoraggio, incapacità a gestire l'ipoglicemia in modo efficace, scarsa attenzione alla relazione fra attività fisica, alimentazione ed oscillazioni glicemiche, difficoltà a rapportarsi in modo positivo con l'équipe curante, sono tutte caratteristiche che concorrono a configurare una situazione di rischio, e che andrebbero perciò attentamente valutate in fase di accertamenti preliminari.

Va comunque riconosciuto che anche una attenta selezione dei pazienti lascia inevitabilmente un margine di rischio, prevalentemente legato alla possibile insorgenza di ipoglicemia in immersione: è questa, infatti, la preoccupazione principale che ha determinato in passato le maggiori resistenze delle autorità competenti nei confronti dell'accesso alla subacquea da parte della persona con diabete, e che tuttora è alla base di atteggiamenti di chiusura non del tutto superati. È chiaro, infatti, che un episodio ipoglicemico sott'acqua risulta più difficilmente gestibile che in superficie, e che le conseguenze possono essere ben più gravi. Nell'esperienza sviluppata in questi anni, che verrà riportata nel capitolo seguente si è posta quindi la massima attenzione alla definizione di modelli di intervento finalizzati a minimizzare il rischio di ipoglicemia, puntando innanzitutto su misure di prevenzione in grado di consentire la pratica dell'immersione in condizioni di massima sicurezza.

### **ESPERIENZE INTERNAZIONALI, PROTOCOLLI E LINEE-GUIDA**

Come ricordato inizialmente, il problema della partecipazione delle persone con diabete alle immersioni con ARA è stato per decenni una delle questioni più controverse all'interno della comunità subacquea internazionale. A causa dei potenziali rischi prima citati, in molti Paesi la subacquea è stata a lungo sconsigliata o addirittura "proibita" in presenza di diabete. La situazione è tuttavia in evoluzione, grazie ad una serie di esperienze e di ricerche sul campo condotte da gruppi ed organizzazioni operanti in diverse aree, che in alcuni casi hanno portato ad un significativo adeguamento della normativa.

### U.S.A. e primi studi DAN

Negli Stati Uniti fino alla prima metà degli anni Novanta il diabete di tipo 1 è stato considerato una controindicazione assoluta allo SCUBA da parte di quasi tutte le organizzazioni del settore, fra le quali la "Undersea and Hyperbaric Medical Society" (UHMS), la "National Oceanic and Atmospheric Administration", il "Divers Alert Network" (DAN) (5).

Anche in assenza di una autorizzazione ufficiale, tuttavia, la subacquea ha avuto da sempre una discreta diffusione fra le persone con diabete, e questo ha permesso di acquisire una serie di dati sulla reale sicurezza di questa pratica, rivelatisi poi di grande utilità nella discussione sviluppatasi negli ultimi anni, volta ad ottenere un adeguamento, in senso meno restrittivo, della regolamentazione in proposito.

In questa prospettiva, è stato di particolare interesse uno studio pubblicato nel 1993 (6) nell'ambito della ricerca DAN (Divers Alert Network, la principale organizzazione internazionale dedicata all'assistenza, alla sicurezza e alla ricerca medica subacquea), che su un totale di 115.300 membri, arrivò ad individuare 164 soggetti con DM, dei quali 129 insulino-trattati: in totale i subacquei con diabete riferirono oltre 27.000 immersioni senza complicazioni maggiori (7). Pur tenendo conto che il dato della frequenza di diabete era sicuramente sottostimato, in quanto, stanti le restrizioni allora vigenti, molto spesso la situazione diabetica non veniva dichiarata, i risultati potevano essere considerati rassicuranti, suggerendo una sostanziale sicurezza della attività subacquea anche per gli aspetti più direttamente collegati al controllo glicemico: furono riportati sintomi di ipoglicemia solo in alcuni casi, nessuno dei quali con perdita di coscienza.

Sulla base anche di queste rilevazioni, una prima apertura venne da un Comitato congiunto della UHMS e della American Diabetes Association ("Diabetes and Diving Committee") riunitosi nel giugno 1994. In sostanza, nel documento conclusivo venne affermato il concetto che diabetici in buone condizioni generali, bene informati, e con un buon controllo della malattia, avrebbero potuto partecipare ad immersioni SCUBA, dopo un adeguato corso di formazione, ed applicando specifici protocolli di gestione (5). Nel contempo venivano stabiliti alcuni criteri di esclusione che individuavano i soggetti a maggior rischio, per frequenza di ipoglicemia o per la presenza di complicanze avanzate. Nella discussione venne comunque riconosciuta la carenza di dati scientifici sull'argomento, e la necessità di implementare la ricerca sui rapporti fra diabete e SCUBA.

Conferme della possibilità di immergersi in sicurezza anche in presenza di diabete insulino-trattato vennero in effetti da una serie di esperienze pubblicate negli anni Novanta, relative ad immersioni effettuate in condizioni strettamente controllate, in pazienti in buon compenso e non complicati. A questo scopo, un protocollo specifico, con un algoritmo basato sull'effettuazione di glicemie seriate nella fase precedente (-60', -30', -5/10') ed immediatamente successiva all'immersione, venne messo a punto da George Burghen nel 1995: l'immersione era autorizzata con valori glicemici moderatamente elevati, stabili o con "trend" in salita; al contrario, una glicemia comunque in diminuzione imponeva uno "stop" alla attività programmata. La messa in pratica di queste indicazioni da parte di 32 subacquei con DM1, permise la effettuazione di 146 immersioni, senza segni o sintomi di ipoglicemia (8). Lo stesso protocollo venne poi adottato, con qualche modifica che prevedeva anche l'introduzione di un nuovo segnale subacqueo (due dita a "L", per "LOW") per segnalare sintomi di ipoglicemia sott'acqua, da Steve Prosterman (9) ed utilizzato nel corso di campi residenziali per persone con diabete organizzati nelle Isole Vergini USA (Camp DAVI, "Diabetes Association of the Virgin Islands"). La applicazione di uno schema di questo genere (con un "range" di glicemie ammesse comprese fra 160 e 220 mg/dL) da parte di un gruppo di 7 giovani diabetici partecipanti ad un corso di addestramento in acque tropicali (Papua Nuova Guinea) con immersioni ripetute nell'arco di 6 giorni consecutivi, portò ad ottimi risultati, senza alcun episodio ipoglicemico (10). Indicazioni analoghe era-

no state definite negli stessi anni negli USA anche dalla “International Association for Handicapped Divers” e dalla Young Men’s Christian Association (YMCA) nell’ambito del “YMCA SCUBA PROGRAM” (11).

Un protocollo in parte simile a quello di Camp DAVI, ma meno rigoroso, venne adottato da DAN in uno studio iniziato nel 1997 e pubblicato nel 2004 (12), questa volta però non più nelle condizioni strettamente controllate, quasi sperimentali, delle esperienze prima citate, ma in una sequenza di immersioni relativamente libere, in un quadro quindi più simile alla comune pratica della subacquea ricreativa. Erano richiesti un discreto controllo metabolico nei 3 mesi precedenti ( $HbA_{1c} \leq 9\%$ ), la assenza di complicanze, e non dovevano essersi verificate nell’anno ospedalizzazioni per grave ipoglicemia o chetoacidosi; i partecipanti dovevano, infine, avere una buona conoscenza dei rapporti fra attività fisica ed equilibrio glicemico. Complessivamente presero parte allo studio 40 soggetti con diabete insulino-trattato, già subacquei certificati ed esperti; in totale furono effettuate 555 immersioni. Non furono registrati o riportati sintomi o complicazioni legati ad ipoglicemia, anche se nel 7% delle immersioni la glicemia scese sotto a 70 mg/dL. In 23 subacquei, per un totale di 84 episodi, si ebbero iperglicemie  $>300$  mg/dL, ben tollerate. La conclusione degli Autori fu che, nel corso di immersioni subacquee ricreative effettuate in normali condizioni ambientali, persone con diabete mediamente controllato possono gestire i livelli glicemici in modo da evitare rischi ipoglicemici.

#### **Il Workshop UHMS/DAN del 2005**

L’insieme di queste esperienze portò infine, nel 2005, alla organizzazione di un Workshop convocato congiuntamente da UHMS e DAN, svoltosi a Las Vegas con la partecipazione di oltre 50 esperti internazionali. Lo scopo era di sviluppare linee-guida concordate sulle immersioni nelle persone con diabete, sulla base della letteratura esistente e delle esperienze fino ad allora condotte. Vennero messi a confronto i diversi protocolli in uso, e si giunse alla stesura di un documento di consenso articolato in tre sezioni: 1) selezione e valutazione delle persone con diabete idonee alla pratica subacquea; 2) modalità e limiti dell’immersione; 3) gestione della glicemia nella giornata di immersione.

Sul primo punto, venivano indicate come essenziali per esprimere un giudizio di idoneità alcune condizioni re-

lative al controllo glicometabolico (nessun episodio di ipo- o iperglicemia gravi nell’anno precedente, assenza di “hypoglycemia unawareness”,  $HbA_{1c} \leq 9\%$ ) e la assenza di complicanze croniche (retinopatia più avanzata della forma non proliferante, significativa neuropatia periferica od autonoma, nefropatia con proteinuria, arteriopatia coronarica o significativa arteriopatia periferica). Si richiedeva poi una relazione recente del medico curante “esperto nel trattamento del diabete” attestante la situazione clinica e la capacità di autogestione del paziente (uso del glucometro, conoscenza delle principali variabili in grado di influire sui livelli glicemici), oltre a una visita di medicina subacquea non antecedente due mesi l’inizio delle immersioni. Tutte queste condizioni erano richieste alla valutazione iniziale, e in seguito controllate annualmente.

Quanto alla programmazione dell’immersione, si raccomandava una profondità non maggiore di 30 metri, una durata di non più di un’ora, evitando ambienti chiusi od ostruiti (grotte, tunnel, relitti, ecc.), senza necessità di soste obbligatorie di decompressione. Da evitare freddo e immersioni faticose. Si richiedeva inoltre che il compagno di coppia fosse informato della condizione diabetica del subacqueo, e di come intervenire in caso di ipoglicemia.

Per la gestione della glicemia, l’obiettivo indicato era un valore  $\geq 150$  mg/dL, stabile o in aumento prima dell’entrata in acqua. Come nel protocollo di Camp DAVI, erano raccomandati controlli seriatati 60’, 30’ e subito prima di immergersi. Per raggiungere questo scopo si considerava una riduzione della dose di ipoglicemizzanti o di insulina la sera precedente o nel giorno stesso dell’immersione, oltre ad un eventuale aumento della assunzione di carboidrati. Raccomandata anche una adeguata idratazione.

Considerando, infine, l’eventualità di una ipoglicemia in immersione, era raccomandata la disponibilità in acqua di glucosio facilmente ingeribile (dopo risalita in coppia e stabilizzazione del galleggiamento) e di glucagone in superficie. Veniva acquisito anche il segnale “L” per indicare ipoglicemia in immersione.

Il protocollo che è qui stato sintetizzato, consultabile per esteso negli Atti pubblicati con il titolo “Diabetes and recreational diving: guidelines for the future” (13), è tuttora da considerare con la massima attenzione in quanto le indicazioni in esso contenute sono poi state alla base delle linee-guida e delle raccomandazioni prodotte negli anni seguenti in vari Paesi.

**Tabella 1** ◆ Altri protocolli di sicurezza approvati dalle Società Scientifiche nazionali, successivi alla pubblicazione del documento congiunto UHMS/DAN del 2005 (13)

	AUSTRALIA	FRANCIA	SVEZIA
ORGANIZZAZIONE	ADS	FFESSM	SHMS
ANNO	2016	2014	2011
PRINCIPALI STUDI A SOSTEGNO	REF: 19, 20	REF: 15, 16	REF: 17, 18
<b>REQUISITI PER IDONEITÀ</b>			
Età	≥ 18 aa	> 18 aa	non specificata
Compenso glicemico	HbA1c ≤ 9.0%	HbA1c < 8.5%	HbA1c: 5.0-8.8%
Ipoglicemia in anamnesi	nessun episodio "severo" nell'ultimo anno	nessun episodio "severo" nell'ultimo anno	nessun episodio "severo" nell'ultimo anno
Hypo Unawareness	assente	buona percezione dell'ipo	assente
Ospedalizzazioni	nessuna nell'ultimo anno	nessuna nell'ultimo anno	non ricoveri ripetuti
Complicanze croniche	nessuna (se non RD background)	nessuna	nessuna (se non RD lieve)
Valutazione diabetologia preliminare	medico referente per il diabete	specialista diabetologo	specialista diabetologo tracciato CGM annuale
<b>PIANIFICAZIONE DELL'IMMERSIONE</b>			
Profondità	<30 metri	<40 metri	20-25 metri – sempre in curva di sicurezza
Durata	non >1 ora	non specificata	non specificata
Compagno di coppia	informato ed addestrato	informato ed addestrato	non diabetico informato ed addestrato
Altro	non in ambienti chiusi almeno 1 h prima della immersione successiva evitare freddo e fatica	non >2 immersioni/die temperatura acqua >14°	-
<b>GESTIONE PRE-IMMERSIONE</b>			
Glicemie seriate	60', 30', e immediatamente prima dell'immersione	60', 30', e 15' prima dell'immersione	60', 30', e 10' prima dell'immersione
Intervallo glicemico accettato (mg/dL)	150-300, stabile o in aumento	160-300 (>300, se chetonemia neg)	125-215, non in discesa
<b>GESTIONE IPO IN IMMERSIONE</b>			
Segnale manuale	due dita a "L"	due dita a "L"	due dita a "L"
Disponibilità glucosio	nel giubbotto ad assetto variabile (GAV)	nel giubbotto ad assetto variabile (GAV)	nel giubbotto ad assetto variabile (GAV)
Disponibilità glucagone	in superficie durante l'immersione	-	in superficie durante l'immersione
Comportamento	riemersione immediata in coppia	riemersione immediata in coppia	inizio risalita in coppia ("safety stop" se necessario)

ADS: Australian Diabetes Society; FFESSM: Fédération Française d'Études et de Sports Sous-Marins; SHMS: Swedish Hyperbaric Medicine Society

### Altri Paesi

Spostandoci sul versante europeo, un notevole contributo al tema del quale ci stiamo occupando è venuto dal Regno Unito, dove, oltretutto, la situazione relativa al rapporto diabete-SCUBA ha iniziato a sbloccarsi più precocemente che in USA. Superando un bando assoluto in vigore dalla metà degli anni Settanta, dovuto ad una rigida presa di posizione del “Medical Committee” del British Sub-Aqua Club (BSAC), la normativa UK ha infatti avuto una svolta già nel 1991, quando, a seguito di numerose segnalazioni pervenute di immersioni effettuate con ottimi risultati, e senza complicazioni di rilievo pur in presenza di diabete mellito, le persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2 vennero autorizzate a praticare attività subacquea, sotto la supervisione di organizzazioni professionali riconosciute come la già citata BSAC, la “Sub-Aqua Association”, e lo “Scottish Sub-Aqua Club”, tutte facenti riferimento alla consulenza scientifica del “UK Diving Medical Committee”. Tale autorizzazione era tuttavia subordinata ad una attenta selezione dei candidati, volta ad escludere la coesistenza di complicanze cardiovascolari o di altro genere. Questa relativa liberalizzazione ha permesso, tramite la somministrazione di un questionario “ad hoc”, di raccogliere notizie su 8.760 immersioni compiute da 323 subacquei, per la maggior parte (75%) con diabete insulino-trattato (14). Anche in questa casistica gli eventi avversi riconducibili alla patologia risultavano praticamente assenti: un solo episodio ipoglicemico in immersione, risolto autonomamente in acqua con la assunzione di glucosio per os.

Altre segnalazioni, ed altre proposte operative, nel complesso non dissimili da quelle ora ricordate, sono giunte in anni più recenti da alcuni altri Paesi europei (15-18) e dall’Australia (19-20); uno schema riassuntivo delle soluzioni proposte e della attuale situazione normativa in queste realtà è riportato nella tabella 1. All’interno di una sostanziale omogeneità di approccio, merita però segnalare come nelle esperienze condotte in Francia (15) e, soprattutto, in Svezia (17), elementi di approfondimento della dinamica dei valori glicemici in immersione, e della efficacia dei protocolli adottati per garantire la sicurezza dei subacquei con diabete, sono venuti anche dal monitoraggio continuo del glucosio, utilizzato retrospettivamente come strumento di indagine, analogamente a quanto, come vedremo, è stato fatto anche in Italia.

Addirittura, le raccomandazioni della Società Svedese di Medicina Iperbarica (18) hanno inserito, fra le prerogative ritenute indispensabili per autorizzare l’attività subacquea in presenza di diabete, la effettuazione almeno annualmente di un test di monitoraggio continuo del glucosio.

La situazione in altre realtà, dove non sono stati peraltro prodotti dati nazionali originali, è tuttora eterogenea, con alcuni Stati che mantengono rigide limitazioni e altri invece dove la attività subacquea è consentita con alcune restrizioni. Esistono però “statement” ufficiali di alcune delle principali associazioni internazionali di medicina subacquea, che ormai da tempo hanno parzialmente “aperto” alla partecipazione di subacquei con diabete.

L’European Diving Technology Committee Medical subcommittee (EDTCmed) (21) e l’International Diving Medicine Executive Board (22) ritengono controindicazione assoluta solo il diabete con inadeguato controllo, disturbi metabolici in atto e frequenti episodi di ipoglicemia negli ultimi due anni. La idoneità medica all’attività subacquea è ammessa con alcuni limiti (immersione in curva di sicurezza, profondità massima 30 metri, rimozione della eventuale pompa insulinica) nei subacquei diabetici che abbiano superato un adeguato corso di formazione con supervisione medica. Questo protocollo è applicato dai medici accreditati nella piattaforma European Diving Medicine Databank (<https://www.edmd.eu/>).

### L’ESPERIENZA ITALIANA: IL PROGETTO “DIABETE SOMMERSO”

#### Motivazioni di una scelta

In Italia il problema è stato sostanzialmente scotomizzato fino agli inizi degli anni 2000 anche se, come in altri Paesi, ci sono sempre stati appassionati di subacquea che si immergevano non dichiarando la propria condizione diabetica, quindi in assenza di una preparazione mirata e di specifiche misure di sicurezza.

Prendendo atto di questa realtà, e basandosi anche sulle esperienze che cominciavano a svilupparsi in più sedi a livello internazionale, nel 2004 è stato lanciato il progetto “Diabete Sommerso” (“DS”), su iniziativa del Centro di Diabetologia dell’Ospedale Niguarda di Milano, in collegamento con un gruppo di istruttori subacquei milanesi

## BOX 1A-C ◆ SINTESI DEL PROTOCOLLO TECNICO-SCIENTIFICO DI SICUREZZA APPLICATO NEL PROGETTO "DIABETE SOMMERSO"

### BOX 1A

#### SELEZIONE E VALUTAZIONE DEI CANDIDATI

Le immersioni con ARA ricreative possono essere praticate da persone con diabete tipo 1 in assenza delle seguenti condizioni escludenti:

- Compenso metabolico gravemente alterato e/o instabile (HbA1c >9.0%)
- "Hypoglicemia Unawareness" (incapacità a riconoscere l'ipoglicemia)
- Complicanze in fase evolutiva; e in ogni caso:
  - Nefropatia diabetica conclamata (riduzione del Filtrato Gomerulare e/o proteinuria)
  - Retinopatia diabetica di grado medio-elevato (forme essudative, ischemiche, proliferanti)
  - Polineuropatia sensitivo-motoria clinicamente rilevante
  - Neuropatia autonoma
  - Cardiopatia ischemica conclamata o silente

#### IDONEITÀ ALL'IMMERSIONE

- Richiesto parere del diabetologo di riferimento, attestante assenza di controindicazioni specifiche legate alla condizione diabetica.
- Sulla base di questo attestato, rilascio di certificato di idoneità da parte di specialista in medicina subacquea (medico sportivo o iperbarista)
- Al termine del percorso di addestramento, richiesta valutazione collegiale (medica e tecnica) documentante la acquisizione delle tecniche di prevenzione e gestione dell'ipo- e iperglicemia in immersione.

Per i minori richiesto consenso informato da parte dei genitori; l'età anagrafica deve comunque essere >12 anni

### BOX 1B

#### GESTIONE DELLA GLICEMIA NELLA GIORNATA DI IMMERSIONE

##### Prevenzione dell'ipoglicemia

- Alimentazione corretta
  - Giorno precedente l'immersione
    - Assunzione di liquidi abbondante
    - Pasti assunti regolarmente, con introito calorico non diminuito
  - Giorno dell'immersione
    - Colazione aumentata di circa 200 kcal (CHO complessi e proteine)
    - Ingestione di almeno 2-4 bicchieri di liquidi non calorici prima dell'immersione
    - Immediatamente prima dell'immersione piccolo spuntino di circa 100 kcal (CHO complessi)
- Dopo l'immersione
  - Se GM <80 mg/dl, assunzione immediata di snack di CHO; controllo GM ripetuto dopo 30'
  - Se GM ≥80 mg/dl, consigliato spuntino di CHO complessi
- Terapia insulinica
  - Giorno precedente l'immersione
    - Iniezioni solo in zona addominale
    - Dose di insulina ritardata serale ridotta del 10-20%
    - Se CSII: invariata la programmazione basale

- Giorno dell'immersione
  - In caso di insulina ritardata programmata prima dell'immersione, dose ridotta del 10-20%
  - Al pasto precedente l'immersione, dose di Regolare o Analogo Rapido ridotta del 25-50%
  - Se CSII: ridotti conseguentemente sia infusione basale che boli.
  - Disconnessione microinfusore alla vestizione (30' prima dell'entrata in acqua) e riconnessione dopo 30'
- Decisioni sulla effettuazione dell'immersione, in base a valori glicemici assoluti e loro dinamica
  - Controllo GM 60', 30', e 10' prima dell'immersione:
    - valori stabili (variazioni fra una rilevazione e la successiva  $\leq 20\%$ , o  $\leq 15\%$  in due rilevazioni successive): immersione se GM  $\geq 150$
    - valori in aumento, immersione se GM  $\geq 120$  mg/dl
    - valori in discesa, immersione sospesa
    - mai immersione se GM  $< 120$

### Prevenzione della chetoacidosi

- Controllo GM prima dell'immersione
  - Se  $>250$ , o  $>200$  in salita: controllo chetonemia
  - Se Beta-Idrossi-Butirrato elevato: immersione sospesa

### Comportamento in caso di ipoglicemia in acqua

- Sempre a disposizione nel GAV 2 tubi di glucosio (in forma di gel o liquido). Lo stesso per il compagno di coppia
- In caso di sintomatologia "ipo", segnalazione immediata al compagno. In immersione, segnale manuale "L"
- Riemersione immediata con sistema di risalita in coppia
- In superficie, gonfiamento del GAV, per assicurare il galleggiamento, e assunzione di glucosio per os

---

## BOX 1C

### PIANIFICAZIONE DELL'IMMERSIONE

- Mai immersioni fuori dalla curva di sicurezza, evitando così la necessità di pause da decompressione obbligate
- Mai a profondità maggiori rispetto a quelle consentite dal brevetto
- Applicazione "conservativa" delle tabelle di immersione (diabetico a maggior rischio di disidratazione)
  - Immersione sempre pianificata come in "situazioni di Freddo e Fatica", calcolando una profondità 4 metri maggiore di quella reale
  - Soste di sicurezza aggiuntive:
    - Prima sosta di 2'30" a metà della massima profondità raggiunta (deep stop)
    - Seconda sosta di 5' a 5 metri (sosta di sicurezza)
    - Velocità di risalita fra le soste al massimo di 10 metri al minuto
- Vestizione adeguata (rischio freddo)

---

e con la stretta collaborazione dell'Associazione Diabetici della Provincia di Milano (23).

Alla base di questa scelta vi era la volontà di dimostrare, come si era iniziato a fare in quegli anni per altre attività sportive precedentemente considerate "off limits" (un tipico esempio è l'alpinismo ad alta quota), che un diabete ben controllato e non complicato non deve di per sé essere considerato una condizione escludente per un giovane in buone condizioni fisiche generali, al quale

devono, invece, essere riconosciute le stesse potenzialità dei suoi coetanei non diabetici. Ma c'era anche la convinzione, maturata nel corso di una esperienza consolidata di confronto con giovani adulti affetti da diabete di tipo 1, che dalla pratica di un'attività affascinante, ma sotto molti aspetti impegnativa e complessa, richiedente efficienza fisica, conoscenze teoriche, preparazione tecnica e, soprattutto, concentrazione e autocontrollo, potessero derivare alla persona con diabete potenziali vantaggi in

termini di autostima e di autorealizzazione. La “scommessa” era, quindi, che la riuscita in un’attività di questo tipo potesse tradursi nel tempo in un atteggiamento mutato nei confronti della malattia e della sua gestione, con ricadute su andamento clinico ed evoluzione a distanza e, fatto ancora più importante, sulla qualità di vita dei giovani protagonisti.

L’iniziativa si è progressivamente estesa negli anni successivi, incontrando il sostegno convinto dell’ANIAD, e sviluppando una positiva collaborazione con DAN Europe, che ha contribuito in maniera importante alla impostazione iniziale del progetto. Si è poi ottenuto il coinvolgimento di altre realtà operanti sul territorio nazionale: in particolare nella regione Marche, grazie al ruolo trainante della AFAID (Associazione Famiglie con Adolescenti e Infanti con Diabete) e dei professionisti subacquei del Monte Conero, e in Romagna, con l’adesione della UO Diabetologia e del Centro Iperbarico di Ravenna. L’espansione è poi proseguita più recentemente, con il coinvolgimento attivo di organizzazioni subacquee di altre Regioni: Lazio, Liguria, Toscana, Calabria, Sicilia (24).

### **Il protocollo tecnico-scientifico**

Per quanto riguarda gli aspetti strettamente legati alla sicurezza in immersione, era stato inizialmente messo a punto un protocollo tecnico-scientifico che si rifaceva per gli aspetti principali a quello di CAMP DAVI, e che è stato poi minimamente modificato sulla scorta delle esperienze effettuate. Lo schema oggi utilizzato, riportato in sintesi nel Box 1, è in buona parte coincidente con le indicazioni del Workshop UHMS/DAN nel frattempo pubblicate nel 2005, ed è ora adottato anche dalla Società Italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica (<http://www.simsi.it/>). Gli obiettivi principali sono la prevenzione dell’ipoglicemia, il suo eventuale trattamento, la prevenzione della chetoacidosi, la pianificazione ottimale dell’immersione in sicurezza.

Per evitare complicazioni ipo- o iperglicemiche sono previste modificazioni della alimentazione e della terapia insulinica (con plurisomministrazioni o con microinfusore) sia nel giorno precedente sia nel giorno dell’immersione. Il punto cruciale riguarda però la gestione del periodo immediatamente precedente l’entrata in acqua; a questo scopo è stato definito un algoritmo, simile a quello UHMS/DAN e ad altri proposti nella letteratura internazionale, ma con alcune differenze riguardanti i valori

glicemici adottati come “soglia” e la articolazione delle scelte conseguenti ai risultati ottenuti.

Il comportamento suggerito varia infatti in funzione dell’esito di una serie di controlli glicemici ravvicinati (60’, 30’ e 10’ prima dell’immersione), considerati sia nel loro valore assoluto sia, soprattutto, nella loro dinamica; le scelte conseguenti sono diversificate, spaziando dall’immersione immediata senza alcuna precauzione aggiuntiva, alla rinuncia alla stessa. Fra questi due estremi sono considerate situazioni intermedie, che comprendono interventi correttivi sotto forma di boli insulinici supplementari o, al contrario, di supplementi di carboidrati semplici. Lo scopo è di iniziare l’immersione con una situazione glicemica complessiva discretamente iperglicemica, in modo da evitare “ipo” nel breve tempo trascorso sott’acqua o nella fase immediatamente successiva, evitando nel contempo eccessive elevazioni dei valori glicemici e, di conseguenza, eventi chetoacidotici. Il protocollo prevede anche una segnalazione subacquea aggiuntiva (Fig. 1), e una serie di comportamenti e di misure correttive nell’eventualità del verificarsi di sintomatologia ipoglicemica in profondità.

È infine programmata una ulteriore misurazione di glicemia capillare all’uscita dall’acqua. L’algoritmo, con le indicazioni operative che ne conseguono, è riportato in figura 2.

È chiaro però che, a monte di questi interventi diretti sulla glicemia, la sicurezza richiede anche una particolare attenzione nella pianificazione dell’immersione, con un’applicazione conservativa delle tabelle di immersione. Ci sono ovviamente limiti di profondità differenziati per il livello di brevetto, e comunque la raccomandazione di non superare mai i 30 metri di profondità, per limitare il rischio di narcosi d’azoto, sempre rimanendo all’interno della “curva di sicurezza”, eliminando così i problemi legati alla eventuale necessità di soste di decompressione.

### **L’intervento sulla didattica**

L’esperienza italiana è stata inoltre caratterizzata dall’inserimento di tematiche diabetologiche fin dalla fase iniziale dei corsi di formazione alla subacquea, condotto di pari passo ed in stretta correlazione con l’addestramento più specificamente tecnico e professionale. Questa integrazione ha comportato l’aggiunta al programma convenzionale dei corsi Open Water Diver (OWD, che rappresenta il livello iniziale di tutte le principali didattiche sub) di un modulo integrativo direttamente curato da

**Figura 1** ♦ Segnale manuale aggiuntivo a “L” da utilizzare durante l’immersione per indicare la comparsa di sintomi da ipoglicemia



diabetologi esperti e da una dietista, sempre presenti alle lezioni teoriche e pratiche. I punti che vengono affrontati riguardano la fisiologia dell’esercizio fisico, l’adattamento terapeutico, ed altre questioni direttamente legate alla condizione diabetica. In particolare si è data rilevanza alla prevenzione dell’ipoglicemia in immersione, con la spiegazione e la sperimentazione pratica del protocollo illustrato nel paragrafo precedente. Il programma di addestramento pratico è stato inoltre ampliato, con l’inserimento di esercizi direttamente legati alla terapia diabetologia (fra l’altro: correzione dell’ipoglicemia in immersione, gestione pratica della terapia insulinica e dell’automonitoraggio glicemico in condizioni ambientali umide e disagiati).

#### La certificazione di idoneità

Il percorso certificativo adottato nel progetto DS, ed inserito nel protocollo, fa riferimento ad un “team” multi-professionale (diabetologo, istruttore subacqueo, medico subacqueo-iperbarico) nel quale ogni componente, per l’ambito di sua competenza, è deputato a esprimere un giudizio complessivo di idoneità alle immersioni, inserendo nella valutazione elementi specifici legati alla condizione diabetica.

La certificazione così conseguita, di validità annuale, deve essere presentata dal subacqueo con diabete al centro “diving” di appoggio, in occasione di ogni ciclo di immersioni.

#### Esperienza compiuta

##### Ambiti di intervento

La attività “sul campo” svoltasi nell’ambito del progetto Diabete Sommerso si è articolata in questi anni su livelli

diversi, prevedendo sia la regolare effettuazione di corsi di addestramento per persone con diabete, sia la organizzazione di periodici campi residenziali, con immersioni ripetute, per subacquei già certificati. Oltre a questo, si è puntato ad estendere la cultura e le competenze sui rapporti fra diabete e subacquea, con lo svolgimento di corsi di formazione sul tema, dedicati a specialisti diabetologi e ad istruttori dei centri “diving”, con la prospettiva di giungere alla realizzazione di una rete di centri di riferimento accreditati, con competenze multi-professionali, diffusa sul territorio nazionale. A questa pratica si è affiancata costantemente una attività scientifica volta, da un lato, a raccogliere, archiviare ed elaborare dati sulle immersioni effettuate applicando il protocollo di sicurezza, in modo da giungere ad una sua validazione definitiva, dall’altro ad esaminare con metodi e tecnologie innovative l’andamento delle glicemie in immersione e nella fase post-diving.

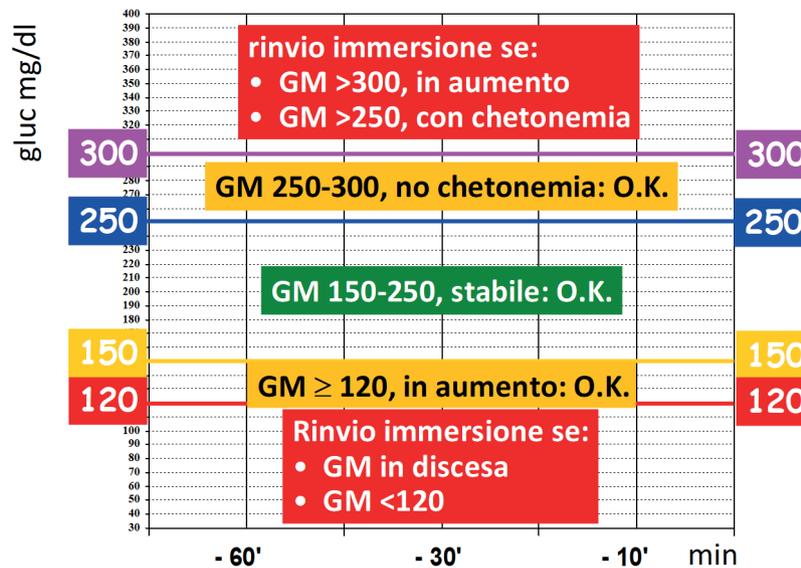
#### La associazione ONLUS

Un contributo essenziale nel coordinamento e nella organizzazione di questa complessa progettualità è venuto dalla costituzione nel 2011 della Associazione “Diabete Sommerso ONLUS”, divenuta in breve un riferimento per tutte le persone a vario titolo interessate a questo programma. Oltre a subacquei con diabete, la Associazione riunisce infatti specialisti diabetologi, iperbaristi, medici subacquei, ed operatori più direttamente tecnici, favorendo un continuo confronto di esperienze e di competenze diverse.

#### I corsi di addestramento

Dal 2004 sono stati organizzati ogni anno corsi di primo livello OWD; le prime edizioni si sono tenute a Milano, in acque confinate (con uscita conclusiva in mare); successivamente sono state interessate altre sedi, in alcuni casi con corsi tenuti interamente in acque libere. A partire dal 2006 si è deciso di diversificare l’intervento formativo, autorizzando la frequenza a corsi di livello più avanzato (sempre nel rispetto dei limiti tecnici e di profondità riportati precedentemente): “Advanced Open Water”, “Rescue Diver” e, più recentemente, “NITROX”. Ad agosto 2018 avevano conseguito il brevetto OWD 94 persone con diabete di tipo 1, alcune delle quali hanno poi ottenuto certificazioni di livello superiore.

**Figura 2** ♦ **Algoritmo basato su misurazioni glicemiche seriate su sangue capillare, da effettuare 60', 30', 10' prima dell'inizio della immersione. Le decisioni sulla effettuazione dell'immersione sono prese in base al valore a 10', tenendo conto sia del valore del momento, sia del "trend" di variazione in atto**



#### I campi residenziali: "quota 1000"

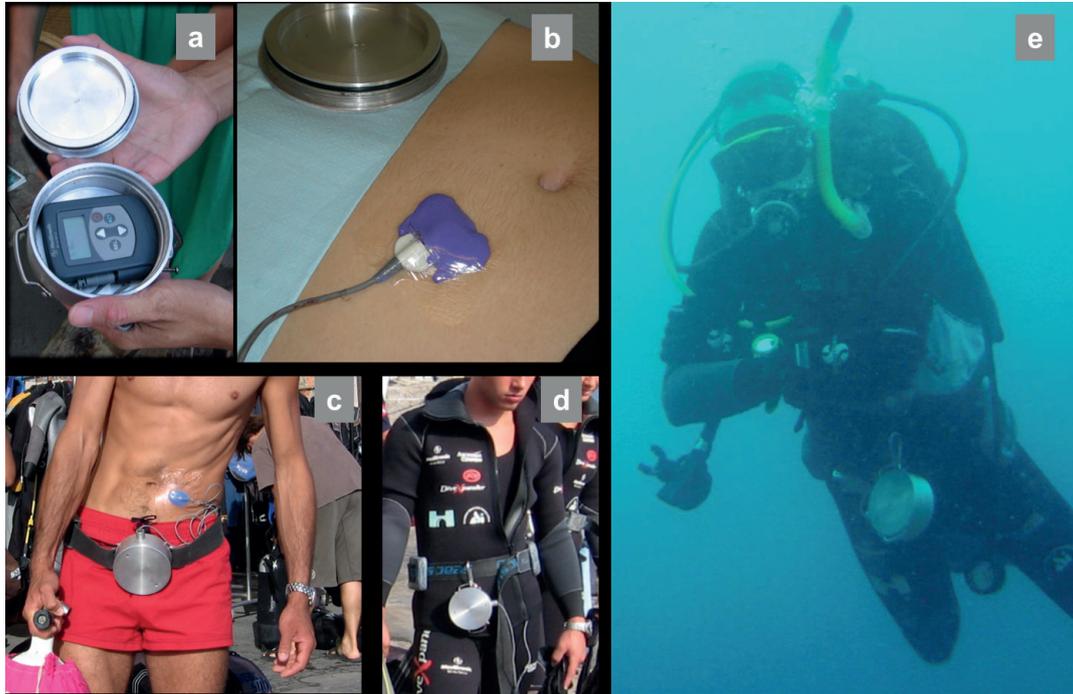
Non considerando le attività in "acque confinate", o comunque relative alla fase di addestramento, in questi anni le persone certificate a vari livelli in accordo al protocollo DS hanno complessivamente effettuato oltre 1.000 immersioni in acque libere nel corso di una serie di "campi" residenziali (2005 e 2006 Ventotene, 2007 Tavolara, 2010 Hurgada, 2013 Ventotene, 2015 e 2016 Favignana, 2017 e 2018 Ustica). I dati sono attualmente in corso di elaborazione; si può comunque anticipare che in nessun caso si sono verificati problemi di rilievo, dal punto di vista tecnico o per quanto riguarda il controllo glicometabolico; in particolare, in rarissime occasioni si è reso necessario interrompere anticipatamente l'immersione a causa della comparsa di modesta sintomatologia ipoglicemica, sempre prontamente risolta con l'assunzione di carboidrati dopo la riemersione effettuata secondo le modalità previste. È però da rilevare che, ad una rivalutazione retrospettiva di questi episodi, si è sempre rilevata una applicazione non del tutto corretta del protocollo di sicurezza nella fase pre-immersione, essendo l'entrata in acqua avvenuta con valori glicemici inferiori alla soglia o con una dinamica non rassicurante.

#### Il progetto "Deep Monitoring"

Negli anni 2005-2006, inserito nel più generale programma di Diabete Sommerso, è stato sviluppato un sottoprogetto, denominato "Deep Monitoring", che prevedeva un approfondimento delle variazioni glicemiche in corso di immersione tramite l'applicazione di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio retrospettivo (o "professionale", PCGM). A questo scopo, 9 subacquei con diabete di tipo 1 hanno effettuato, nel corso di due successivi "stage" residenziali svoltisi nell'isola di Ventotene (LT), un totale di 27 immersioni avendo applicato un monitor CGM (CGMSR® Medtronic) appositamente modificato (Fig. 3) per consentirne il funzionamento in acqua e in profondità. La metodologia seguita e i risultati completi ottenuti sono stati pubblicati precedentemente (25). I nostri dati emersi dai tracciati CGM, con un modesto e progressivo calo dei valori di glucosio, e valori medi al nadir ridotti di meno del 20% rispetto al momento dell'entrata in acqua, senza mai raggiungere livelli francamente ipoglicemici, sono poi stati sostanzialmente confermati nel 2007 dal gruppo svedese di Adolfsson con lo stesso sistema di registrazione (17), ed evidenziano un "trend" del tutto analogo a quello da tempo noto per altre forme di attività aerobica in superficie.

L'utilizzo del PCGM in immersione è stato ripreso in anni più recenti, sfruttando la disponibilità dei nuovi sistemi "wireless" meno ingombranti (Fig. 4), di più facile ge-

**Figura 3** ♦ Modifiche apportate al sistema di monitoraggio GGMS® Medtronic per consentirne l'uso in profondità. a): alloggiamento del monitor in uno scafandro pressurizzato in alluminio; b): impermeabilizzazione del sensore in sede di inserzione, con sistema multistrato; c) fissaggio del monitor scafandrato alla cintura del subacqueo; d) posizionamento all'esterno della muta, con passaggio all'interno del cavo (allungato); e) sistema indossato in immersione



stione in acqua e con minore interferenza sulla normale attività in superficie e durante la notte. Questo sviluppo di “Deep Monitoring”, iniziato nel 2014 e tuttora in corso, prevede l'applicazione di un monitor iPro2® Medtronic per l'intera durata di un periodo di immersioni ricreative ripetitive. La finalità è di verificare su una più ampia casistica i dati dello studio precedente relativi alla dinamica delle concentrazioni di glucosio durante la attività subacquea, confermando in tal modo la affidabilità del protocollo di sicurezza in uso; a questa verifica si aggiunge però una analisi sul rischio ipoglicemico non immediato di una attività subacquea così impostata. A questo scopo viene condotto un esame approfondito dei tracciati PCGM nelle ore successive all'immersione e nel corso della notte, dopo immersioni singole o ripetute.

Risultati preliminari di questo studio sono stati presentati al 9° Workshop ATTD di Milano nel 2016: su un totale di 89 immersioni, l'andamento prevalente delle concentrazioni di glucosio si è confermato in discesa (Fig. 5), con un'entità media della massima riduzione pari al 20% (Fig. 6). In particolare, un calo glicemico significativo (almeno

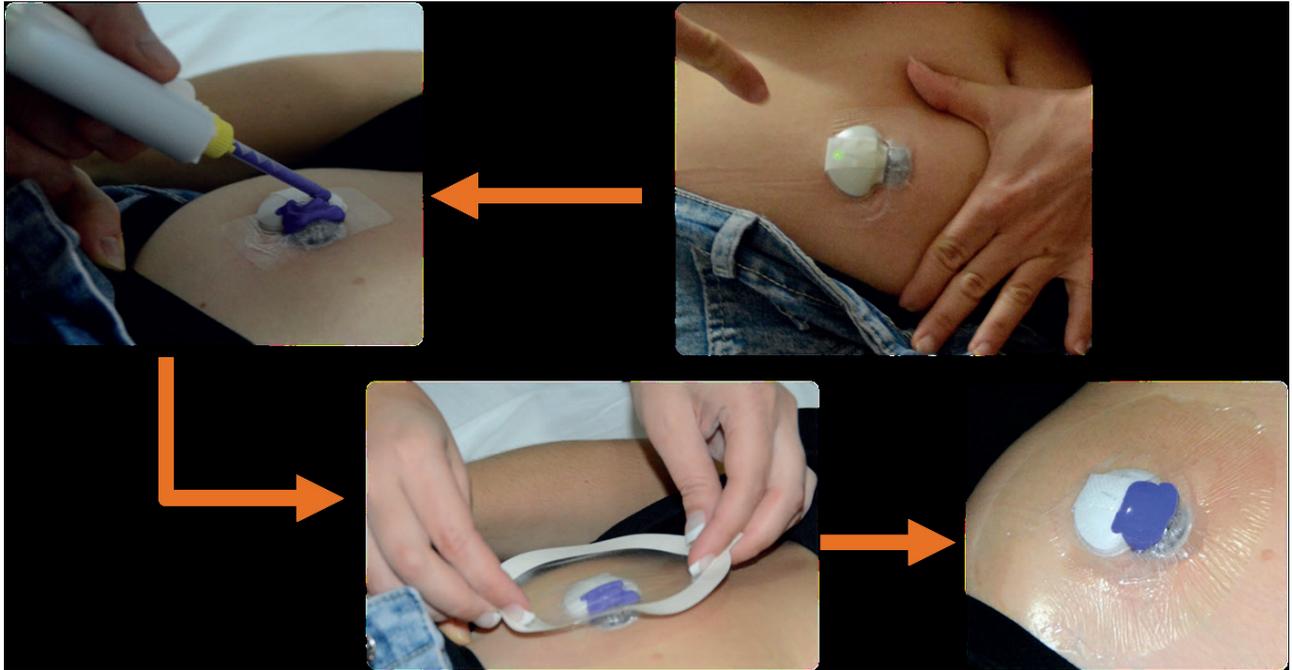
-5% del valore di entrata) si è registrato in 67/89 immersioni: la concentrazione media al nadir in queste registrazioni è stata pari a  $133 \pm 38$  mg/dL (-25%); nella grande maggioranza dei casi il punto più basso veniva raggiunto a fine immersione.

Guardando alle ore notturne, si sono ottenuti dati utili in 52 notti successive ad una o più immersioni durante la giornata: una ipoglicemia, definita come una concentrazione di glucosio  $<70$  mg/dL in due consecutive misurazioni (quindi di durata  $\geq 10'$ ), si è avuta in 8 casi (15.4%), indipendentemente dal numero di immersioni effettuate nel giorno precedente (singola o multiple). Questa frequenza di ipoglicemie notturne era significativamente maggiore di quella (3.8%) riscontrata dagli stessi soggetti nella prima notte trascorsa al campo, quindi in assenza di immersioni immediatamente precedenti ( $p < 0.01$ ).

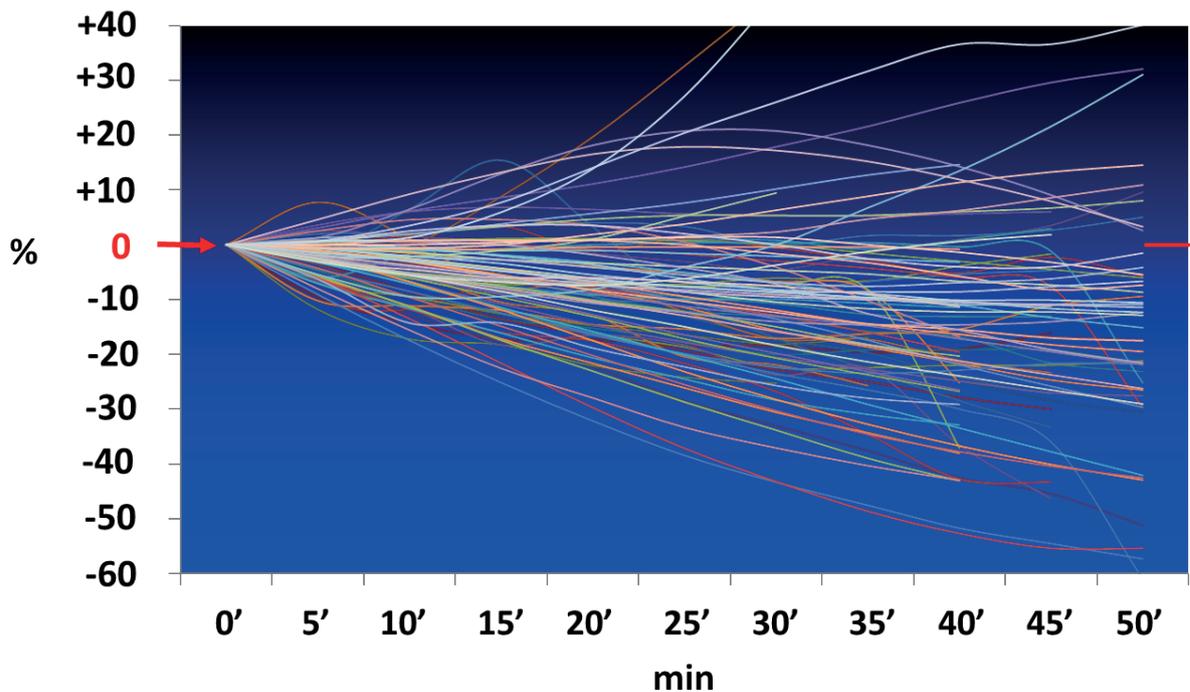
#### Altre esperienze italiane

Un approccio parzialmente diverso alla questione della sicurezza in immersione è stato sviluppato negli ultimi anni da DAN Europe, che ha messo a punto e sperimentato sul campo un sistema di monitoraggio continuo del

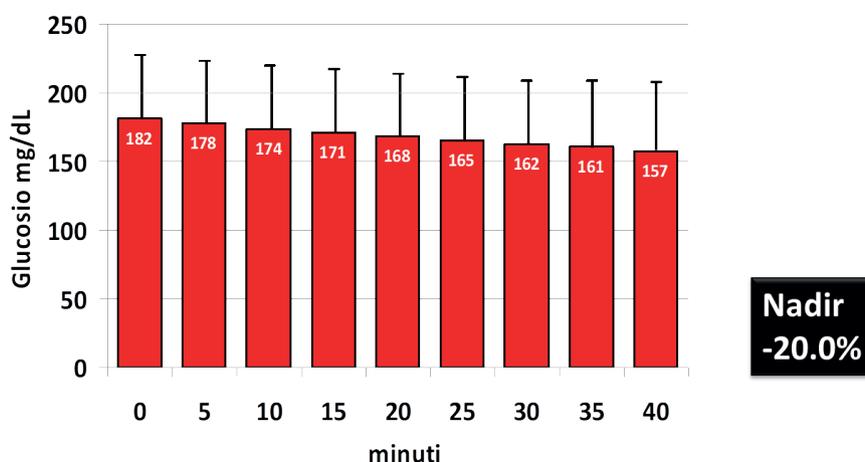
**Figura 4** ♦ Posizionamento ed impermeabilizzazione multistrato del sensore "wireless"



**Figura 5** ♦ Monitoraggio continuo del glucosio in immersione: sono riportati i tracciati di tutte le 89 immersioni effettuate nell'ambito dello studio "Deep Monitoring" fino al 2016. Le singole curve rappresentano le variazioni percentuali (in aumento o in discesa) rispetto alla concentrazione del glucosio all'entrata in acqua (tempo "0"). Un calo glicemico significativo (almeno -5% del valore di entrata) si è registrato in 67/89 immersioni



**Figura 6** ◆ **Figura 6 ◊ Monitoraggio continuo del glucosio, studio “Deep Monitoring”:** valori medi ai diversi tempi di immersione registrati nel corso delle 89 immersioni monitorate con CGM fino al 2016. Evidente un calo progressivo, con diminuzione media al nadir del 20.0%



glucosio Real-Time in grado di essere utilizzato in profondità. Il problema tecnico principale per un uso di questo tipo del RTCGM, con il quale ci si era confrontati anche all’inizio del percorso di DS, consiste però nella limitatissima trasmissione in acqua del segnale radio, quindi nella comunicazione fra sensore e lettore del dato. La soluzione adottata dai ricercatori DAN, che hanno utilizzato un sistema di monitoraggio RT DEXCOM G4®, è stata di mantenere una stretta contiguità fra il sensore s.c. e il lettore, appositamente modificato e scafandrato. Precedentemente era stata documentata in camera iperbarica una buona accuratezza del sensore in condizioni normo- e iperbariche. In questo modo sono stati monitorati due subacquei con diabete durante 28 immersioni in mare effettuate nell’arco di una settimana. I risultati di questo studio pilota (26) sono stati soddisfacenti, senza alcun incidente tecnico; anche in questo caso si è documentata una riduzione graduale dei valori di glucosio durante l’immersione, senza ipoglicemie di rilievo.

Il ricorso al RTCGM in immersione, come garanzia di sicurezza, è stato recentemente sperimentato anche in ambito pediatrico, dal gruppo dell’Ospedale Bambin Gesù di Roma (27), che ha utilizzato lo stesso sistema proposto da DAN in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1, partecipanti al progetto “Dolci Abissi”, in una serie di immersioni in acque confinate, tutte portate a termine con buoni risultati.

Infine, un altro progetto di “diving” in pazienti con diabete di tipo 1 è stato proposto a Reggio Calabria dalla

“Associazione Culturale Mediterranea per lo Studio delle Malattie Endocrino-Metaboliche”, MEDMET, in collaborazione con la “Ass. Sportiva Dilettantistica e Culturale MAGNA GRAECIA OUTDOOR”. Il progetto, che ha una struttura complessiva molto simile a quella di “Diabete Sommerso”, si rifà però direttamente al protocollo UHMS/DAN, quindi con qualche differenza nell’algoritmo di sicurezza.

#### LA QUESTIONE RTCGM

I risultati del progetto “Deep Monitoring”, e quelli che stanno emergendo dalla sua estensione, confermano la grande utilità del monitoraggio continuo “professionale” del glucosio nello studio dell’equilibrio glicemico durante attività sportiva, analogamente a quanto già da tempo segnalato riguardo ad altri tipi di sport (28-32). Considerando anche che studi condotti in camera iperbarica (33) hanno dimostrato come l’aumento della pressione atmosferica non interferisca in modo determinante sulla “performance” dei sensori da noi utilizzati, i dati ottenuti consentono infatti di comprendere, molto meglio che con il SMBG tradizionale, conseguenze e rischi della specifica attività in esame, evidenziando “trend” di variazione, quantificandoli ed individuandone la tempistica. Queste informazioni sono evidentemente preziose nel definire precise strategie terapeutiche da adottare prima, durante e dopo la pratica sportiva, consentendo

poi una valutazione approfondita della validità delle misure messe in atto.

Un discorso a parte merita, invece, la utilizzazione in immersione di sistemi CGM “Real Time”, alla quale si è fatto riferimento nel paragrafo precedente. Si tratta di un punto particolarmente delicato, che si collega strettamente alla discussione in atto nel mondo diabetologico riguardo alla affidabilità di un uso dei sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio che sia pienamente sostitutivo delle misurazioni su sangue capillare, e non solamente aggiuntivo ad esse. In altre parole, si tratta di stabilire se la accuratezza di questi sistemi sia sufficientemente elevata da permettere al paziente di prendere decisioni terapeutiche autonome senza prima verificare il dato con un controllo su sangue capillare. Va ricordato che il parametro più comunemente utilizzato per la valutazione dell’accuratezza dei sensori utilizzati nei sistemi CGM è la “Mean Absolute Relative Deviation”, o “MARD”. Tutti i sensori oggi in uso hanno una MARD nettamente più alta (quindi meno buona) dei glucometri comunemente utilizzati per l’autocontrollo su sangue capillare, i migliori dei quali si attestano su MARD sotto al 5%; studi condotti “in silico” (34) hanno peraltro individuato una MARD <10% come “soglia” per considerare praticabile e sicuro il ricorso a provvedimenti terapeutici basati sulla misura ottenuta con il solo sensore s.c, senza ricorrere ad un controllo su sangue. Attualmente solo un numero limitato di sensori (35-36) si sono rivelati in grado di soddisfare questo requisito, mentre il monitor RT finora utilizzato in immersione (26-27), non rientra al momento nei parametri indicati, rendendo quindi problematico un suo direttamente “non aggiuntivo”.

Bisogna anche considerare che le indicazioni sopra riportate si riferiscono ad un uso del sensore in condizioni “normali”, dove un eventuale errore di lettura potrebbe determinare un comportamento incongruo (ad esempio un bolo correttivo di insulina non giustificato, con conseguente rischio di ipoglicemia) certamente pericoloso, ma nella maggior parte dei casi recuperabile, eventualmente con un intervento di terzi. Nel caso, invece, di una immersione subacquea, la decisione che il subacqueo potrebbe prendere in conseguenza di una lettura non accurata sarebbe di natura ben diversa: ad esempio, la mancata rilevazione di una ipoglicemia, in atto o imminente, potrebbe indurre a proseguire l’immersione in condizioni che, in realtà esporrebbero a conseguenze potenzial-

mente molto gravi, addirittura drammatiche. Fino a che non sarà stato raggiunto un livello di accuratezza molto elevato (ragionevolmente ancora maggiore del livello di MARD <10% indicato da Kovatchev, trattandosi di situazioni “non convenzionali”), anche se si risolvesse il problema della trasmissione del segnale, in immersione i sistemi CGM “Real-Time” dovrebbero pertanto, a nostro parere, essere utilizzati con grande cautela, considerata l’impossibilità di verificare il dato su sangue capillare.

## CONCLUSIONI

Come è emerso da quanto riportato nella prima parte di questo articolo, in Italia ci si è avvicinati alla questione del rapporto fra diabete e SCUBA piuttosto tardivamente, quando in altri Paesi erano già in atto da anni esperienze importanti, con ampie casistiche che avevano portato a raccomandazioni e linee-guida prodotte dalle associazioni scientifiche e professionali del settore, e a prese di posizione che in alcuni casi sono state determinanti nell’ottenere dalle Autorità regolatorie modifiche sostanziali ad una normativa precedentemente molto restrittiva.

Dal punto di vista strettamente tecnico, l’approccio da noi seguito ha in buona parte fatto riferimento a quanto presente in letteratura, e il protocollo proposto nell’ambito di “Diabete Sommerso” non si è sensibilmente discostato da quelli in uso a livello internazionale. I risultati ottenuti nella esperienza italiana confermano in effetti la validità di un approccio mirato soprattutto sulla prevenzione dell’ipoglicemia e, più in generale, delle complicazioni metaboliche acute durante l’immersione e nelle ore immediatamente successive. Una attenta selezione dei candidati, un addestramento specificamente centrato sulla condizione diabetica, ed un monitoraggio glicemico ravvicinato nella fase pre-immersione con eventuali interventi di correzione immediati, in applicazione di un algoritmo che autorizza ad entrare in acqua solo in presenza di un “trend” glicemico del tutto rassicurante, garantisce oggi un margine di sicurezza veramente molto ampio. Su questa base, i tempi sembrano ormai maturi per una presa di posizione ufficiale delle Società Scientifiche diabetologiche, che porti ad un riconoscimento della accessibilità di questa disciplina sportiva per le persone con Diabete di tipo 1, o comunque insulino-trattate, purché siano soddisfatte le condizioni preliminari prima ricordate. Una posizione comune di questo tenore da

parte della comunità diabetologica dovrebbe poi essere la base dalla quale muovere per un confronto con altre Società Scientifiche, e con le Autorità regolatorie, per giungere anche in Italia ad una normativa finalmente chiara a favore di uno “sdoganamento” di questo sport per le persone con diabete.

Se da questo punto di vista si tratta, in pratica, di allinearsi a quanto ormai riconosciuto a livello internazionale, merita però, in conclusione, segnalare alcune peculiarità che hanno fin dall’inizio caratterizzato il modo con il quale nel nostro Paese ci si è approcciati al problema. Per quanto simile ad altri documenti prodotti altrove, il protocollo di “Diabete Sommerso” si caratterizza, infatti per una maggiore prudenza nei livelli glicemici adottati come soglia di sicurezza, e soprattutto per una valorizzazione del ruolo dello specialista diabetologo, a partire dall’iter certificativo e dalla fase di formazione e di addestramento.

Questo orientamento è facilmente comprensibile tenendo conto che, a differenza da quanto avvenuto nella maggior parte delle altre realtà nazionali, dove si sono mosse prevalentemente organizzazioni professionali subacquee o specialistiche mediche di settore (medici subacquei o iperbaristi), in Italia l’attenzione a questo problema è stata sollevata da subito in ambito diabetologico.

Un “imprinting” di questo genere, che comportava naturalmente una particolare sensibilità ad una serie di tematiche proprie della nostra specialità, ha fatto sì che l’intero progetto si sia via via arricchito di nuove valenze di tipo formativo ed educativo che ne fanno oggi un modello applicabile in un ambito più generale. Sfruttando la forte motivazione derivante da una attività sportiva particolarmente “sfidante”, il progetto è infatti arrivato a configurarsi come un percorso educativo all’autogestione consapevole della malattia, componente essenziale per il raggiungimento di una buona qualità di vita, oltre che di un buon controllo metabolico nel tempo, indispensabile per prevenire le complicanze croniche tipiche della malattia.

## RINGRAZIAMENTI

L’esperienza italiana di “Diabete Sommerso” è nata e si è sviluppata grazie all’entusiasmo e all’impegno di tante persone, con diabete e non, che in questi anni hanno partecipato e contribuito al progetto. Un ringraziamento

particolare va a tutto lo “staff” della Associazione “Diabete Sommerso ONLUS” attivo sul campo (e sott’acqua...). Nella fase iniziale di lancio del progetto, un fondamentale e prezioso supporto scientifico, tecnico ed organizzativo è stato fornito da tutta l’équipe di “DAN EUROPE”. Un appoggio importantissimo nella promozione dell’iniziativa, nel reclutamento dei pazienti, nella gestione dei corsi è inoltre venuto dalle Associazioni di volontariato delle diverse sedi: Associazione Diabetici della Provincia di Milano (ADPMi), Associazione Famiglie con Adolescenti e Infanti con Diabete (AFAID Marche), Associazione Diabetici della Provincia di Ravenna (ADPR).

## BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia. Cura del Diabete e Attività Fisica. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, pp. 54-62, 2018.
2. Sponsiello N. Metabolismo e nutrizione negli sport acquatici. In: Ambiente acqua dal nuoto alla subacquea – Scienze biomediche applicate agli sport acquatici. Ed. Davini A. Casa Editrice Scientifica Internazionale, C.E.S.I., Roma, pp. 123-134, 2018.
3. Melamed J, Shupak A, Bitterman H. Medical problems associated with underwater diving. *N Engl J Med* 326: 30-35, 1992.
4. Lippmann J, McD Taylor D, Stevenson C, Williams J, Mitchell SJ. Diving with pre-existing medical conditions. *Diving and hyperbaric medicine* 47: 180-190, 2017.
5. Scott DH, Marks AD. Diabetes and Diving. In: Bove AA, Davis JC, eds. *Diving medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, pp. 507-18, 2004.
6. Divers Alert Network. Diabetes survey. *Alert Diver*, May/June: 15, 1993.
7. Dear GdeL. The DAN diabetes survey. *Alert Diver* 28, 1994.
8. Winsett RP, Kendrick WW, Prosterman S, Burghen GA: Diving Safely with Diabetes. In: Perry M, ed. *Proceedings of the 1992 International Conference on underwater education*. Montclair, CA: National Association of Underwater Instructors; pp. 231-234, 1992.
9. Winsett RP, Prosterman S, Fredrickson D: Caribbean watersports camp pilot blood glucose guidelines for diabetic SCUBA divers. *International Nursing Research Congress* 1996, 133. Ocho Rios, 1996.

10. Lerch M, Lotrop C, Thurm U: Diabetes and diving: Can the risk of hypoglycemia be banned? *SPUMS J* 26: 62-66, 1996.
11. Scott DH: YMCA SCUBA protocol for diabetic divers. *YSCUBA Standards and Procedures, Part III*: pp. 15-20, 2000.
12. Dear GdeL, Pollock NW, Uguccioni DM, Dovenbarger J, Feinglos MN, Moon RE. Plasma glucose response to recreational diving in divers with insulin-requiring diabetes. *Undersea Hyperbar Med* 31: 291-301, 2004.
13. Pollock NW, Uguccioni DM, Dear Gde L, eds. Diabetes and recreational diving: guidelines for the future. *Proceedings of the Undersea and Hyperbaric Medical Society/Divers Alert Network; 2005 June 19th Workshop*. Durham, NC.
14. Edge CJ, St Leger Dowse M, Bryson P. Scuba diving with diabetes – the UK experience 1991-2001. *Undersea Hyperb Med* 32: 27-37, 2005.
15. Lormeau B, Sola A, Tabah A, Chiheb S, Dufaitre L, Thurninger O, Bresson R, Lormeau C, Attali JR. Blood glucose changes and adjustments of diet and insulin doses in type 1 diabetic patients during scuba diving (for a change in French regulations). *Diabetes Metab* 31: 144-151, 2005.
16. Lormeau B, Sola-Gola-Gazagnes A, Maurice M, Pichat S, Dufaitre L, Francois AL, Marie J, Etien V, Goury G, Thurninger O, Tabah A, Assad N, Bresson R, Coulange M, Pradines S, Drapeau M, Amiouni E, Bergman E. 3ème étude «diabète et plongée» et nouvelles recommandations de la FFESSM chez le diabétique traité à l'insuline: accès à l'autonomie dans l'espace de 0 à 20m et à la plongée encadrée dans l'espace de 0 à 40m. <http://medical.ffessm.fr/wp-content/uploads/article-diabète-subaqua-2014-FINAL.pdf>. Accesso del 12 Settembre 2018.
17. Adolfsson P, Ornhagen H, Jendle J. The benefits of continuous glucose monitoring and a glucose monitoring schedule in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *J Diabetes Sci Technol* 2: 778-784, 2008.
18. Jendle J, Adolfsson P, Ornhagen H. Swedish recommendations on recreational diving and diabetes mellitus. *Diving Hyperb Med* 42: 231-233, 2012.
19. Johnson R. Insulin-dependent diabetes mellitus and recreational scuba diving in Australia. *Diving and hyperbaric medicine* 46: 181-185, 2016.
20. Kyi M, Paldus B, Nanayakkara N, Bennett M, Johnson R, Meehan, Colman P. Insulin-requiring diabetes and recreational diving: Australian Diabetes Society position statement. - Diving and diabetes – ADS position statement December 2016. [https://diabetessociety.com.au/documents/ADS\\_Diving\\_Diabetes\\_2016\\_final.pdf](https://diabetessociety.com.au/documents/ADS_Diving_Diabetes_2016_final.pdf). Accesso del 12 Settembre 2018.
21. Medical Assessment Of Fitness To Diving - A Physician's Guide For Recreational Diving. *Fitness to Dive Standards of European Diving Technology Committee*. Edited by Jürg Wendling, Rolf Ehram, Peter Knessel, Peter Nussberger, Antoine Uské. Published by Hyperbaric Edition, Switzerland, 2001. ISBN 3-952284-1-9.
22. Medical Assessment of Working Divers. *Fitness to Dive Standards of European Diving Technology Committee*. Edited by Jürg Wendling, David Elliott and Tor Nome. Published by European Diving Technology Committee, 2004. ISBN 3-952284-2-7.
23. Bonomo M, Ruggeri L, Cairolì R, Morgese M, Pizzi G, Roghi A, Moreo A, Delle Grottaglie M, Aghemo P. Diabete Mellito e attività subacquea: il progetto "Diabete Sommerso". *Il Diabete* 16 (Suppl): 94, 2004.
24. Bonomo M, Valentini UI, Di Bartolo P, Corigliano G, Longobardi P, Galetta M, Cingoli L, Marroni A. "Diabete Sommerso": un progetto in evoluzione. *G It Diabetol Metab* 32: 146-153, 2012.
25. Bonomo M, Cairolì R, Verde G, Morelli L, Moreo A, Delle Grottaglie M, Brambilla MC, Meneghini E, Aghemo P, Corigliano G, Marroni A. Safety of recreational scuba diving in type 1 diabetic patients: the Deep Monitoring programme. *Diabetes Metab* 35: 101-107, 2009.
26. Pieri M, Cialoni D, Marroni A. Continuous real time monitoring and recording of glycaemia during scuba diving: pilot study. *Undersea Hyperb Med* 43: 265-267, 2016.
27. Schiaffini R. CSII, CGM, and SCUBA diving in pediatrics. *Diab Techn Ther* 19 (S1): A7-A8, 2017.
28. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 8: 627-635, 2006.
29. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Kostner K, Dunky A, Haber P. Continuous glucose monitoring in diabetic long distance runners. *Int J Sports Med* 26: 774-780, 2005.

30. Iscoe KE, Corcoran M, Riddell MC. High rates of nocturnal hypoglycemia in a unique sports camp for athletes with type 1 diabetes: lessons learned from continuous glucose monitoring systems. *Can J Diabetes* 32: 182-189, 2008.
31. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 100: 1603-1609, 2011.
32. Houlder SK, Yardley JE. Continuous Glucose Monitoring and Exercise in Type 1 Diabetes: Past, Present and Future. *Biosensors* 8 (3): 73, 2018. doi: 10.3390/bios8030073.
33. Adolfsson P, Ornhagen H, Jendle J: Accuracy and reliability of continuous glucose monitoring in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *Diabetes Technol Ther* 11: 493-497, 2009.
34. Kovatchev BP, Patek S, Andrew Ortiz E, Breton MD: Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Tech Ther* 17: 177-185, 2015.
35. Bailey TS, Chang A, Christiansen M. Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 9: 209-214, 2015.
36. FDA advisory panel votes to recommend non-adjunctive use of Dexcom G5 Mobile CGM. *Diabetes Technol Ther* 18: 512-516, 2016.

**ACRONIMI E ABBREVIAZIONI**

ADPMi: Associazione Diabetici della Provincia di Milano  
 ADPR: Associazione Diabetici della Provincia di Ravenna  
 ADS: Australian Diabetes Society  
 AFAID: Associazione Famiglie con Adolescenti e Infanti con Diabete  
 ANIAD: Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici  
 ARA: AutoRespiratore ad Aria  
 ATTD: Advanced Technologies & Treatments for Diabetes  
 BSAC: British Sub-Aqua Club  
 CGM: Continuous Glucose Monitoring  
 CHO: Carboidrati  
 CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion  
 DAN: Divers Alert Network  
 DAN EUROPE: Divers Alert Network Europe (Sezione europea di DAN)  
 DAVI: Diabetes Association of the Virgin Islands  
 DM: Diabete Mellito

DMT1: Diabete Mellito tipo 1  
 DS: Diabete Sommerso  
 EDTCmed: European Diving Technology Committee Medical sub-committee  
 FFESSM: Fédération Française d’Études et de Sports Sous-Marins  
 GAV: Giubbotto ad Assetto Variabile (“Jacket” in inglese: sacco espandibile indossabile, a forma di giubbotto, in cui viene immessa direttamente dalla bombola aria in quantità regolabile per il mantenimento del corretto assetto in immersione)  
 GM : Glucometro  
 MARD: Mean Absolute Relative Deviation  
 NITROX: NITrogen+Oxygen (miscela per autorespiratori iperossica, a ridotta percentuale di azoto)  
 OWD: Open Water Diver (Certificazione subacquea di primo livello: autorizza immersioni fino a 18 metri di profondità nell’adulto, all’interno della curva di sicurezza)  
 PCGM: Professional Continuous Glucose Monitoring  
 RD: Retinopatia Diabetica  
 RT: Real-Time  
 RTCGM: Real-Time Continuous Glucose Monitoring  
 SCUBA: Self Contained Underwater Breathing Apparatus  
 SHMS: Swedish Hyperbaric Medicine Society  
 SMBC: Self-Monitoring of Blood Glucose  
 UK: United Kingdom  
 UHMS: Undersea and Hyperbaric Medical Society  
 YMCA: Young Men’s Christian Association

# Diabete, tabagismo e disassuefazione dal fumo

Davide Campagna<sup>1</sup>, Angela Alamo<sup>2</sup>, Enrico Mondati<sup>1,2</sup>, Riccardo Polosa<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine (MEDCLIN), Università degli Studi di Catania; <sup>2</sup>Ambulatorio di Diabetologia, UOC Medicina Interna e d'Urgenza, Policlinico Universitario, AOU "Policlinico-V. Emanuele", Catania; <sup>3</sup>Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction (CoEHAR), Università degli Studi di Catania

## INTRODUZIONE

Il tabagismo è il consumo abituale e prolungato di tabacco, principalmente sotto forma di tabacco combusto, come nel caso archetipico del fumo di sigaretta. Sebbene il tasso di tabagismo stia diminuendo in diversi paesi, il fumo rimane una grave minaccia per la salute pubblica a livello globale, e in particolare nell'Asia orientale, dove sono presenti il maggior numero di fumatori nel mondo (1-2). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che entro il 2050 ci saranno un miliardo e mezzo di fumatori nel mondo (3). L'impatto negativo del fumo di sigaretta sulla salute è noto a tutti e non risparmia nessun organo o sistema del corpo umano, tanto da essere responsabile di una vasta gamma di malattie e disturbi (4-5). I rischi di sviluppare malattie cardiovascolari, patologie tumorali e malattie polmonari croniche di tipo ostruttivo (BPCO) sono fortemente correlate con il livello di consumo giornaliero di sigarette e la durata complessiva della storia di tabagismo e l'astensione prolungata riduce questi rischi (6-8).

Oltre al tabagismo, si profila un'altra preoccupante pandemia all'orizzonte. Il drammatico aumento dell'incidenza del diabete mellito di tipo 2 (T2DM) – con il numero di adulti con diabete che si è praticamente quadruplicato dal 1980 a oggi sino a raggiungere e sfiorare la soglia dei 400 milioni di persone (9-10) – rappresenta una formidabile sfida in tema di salute pubblica. Il diabete mellito è una condizione cronica caratterizzata da elevati livelli di zucchero nel sangue che persistono per periodi prolungati. Nel corso del tempo, l'iperglicemia cronica provoca danni irreversibili dei vasi sanguigni che determina le ben note complicanze macrovascolari (malattia coronarica, ictus e arteriopatia periferica) e microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica) della malattia (11). Pertanto, è imperativo incidere sui principali fattori di rischio modificabili per prevenire l'insorgenza del T2DM e ritardare lo sviluppo delle sue complicanze. Recentemente, il fumo di sigaretta è stato aggiunto alla lista dei fattori di rischio modificabili (12). Dato che l'esposizione al fumo di sigaretta è anche essa associata a danno vascolare, disfunzione endoteliale e attivazione della cascata emocoagulativa (13), non sorprende che gli effetti nocivi combinati di elevata glicemia con fumo di sigaretta vadano a determinare una accelerazione del danno vascolare nei pazienti diabetici che fumano. È noto infatti che il fumo di sigaretta aumenta in modo sostanziale il rischio di complicanze micro e macrovascolari nei pazienti con T2DM (14-18). Coerentemente con queste osservazioni, smettere di fumare riduce sostanzialmente questo rischio in eccesso (17-20). Pertanto la raccomandazione di smettere di fumare tra i pazienti diabetici deve essere forte e decisa come evidenziato sia dagli "ADA, Standards of Medical Care in Diabetes, 2018" (21) sia dagli "Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018" (22).

Nonostante l'aumento del rischio derivante dalla combinazione di iperglicemia cronica ed esposizione regolare al fumo di sigaretta, la prevalenza del tabagismo tra le persone con diabete risulta essere del tutto simile a quella della popolazione generale (23). Negli Stati Uniti, la prevalenza tabagica si è ridotta sensibilmente, ma questo trend positivo non ha interessato i pazienti diabetici (24). Pertanto, contrastare il tabagismo tra i pazienti con DM2 richiede un maggiore impegno e l'impiego di risorse specifiche per strategie antifumo più mirate e intensive. Ciò può essere spiegato dal forte stato di dipendenza legato al tabagismo e al consumo di nicotina oltre che dalla storia naturale della malattia caratterizzata da una fase di prediabete. Se ridurre l'esposizione al fumo di tabacco è un imperativo per la salute pubblica, lo è ancora di più per i pazienti con diabete. In questo articolo gli autori intendono fornire una panoramica delle evidenze sull'impatto del tabagismo nel contesto del diabete e con particolare riferimento al diabete di tipo 2 (T2DM) e alle sue complicanze.

## IL TABAGISMO PUÒ CAUSARE IL DIABETE?

Le evidenze a sostegno dell'aumentato rischio per T2DM nei fumatori sono andate consolidandosi nel corso degli ultimi 20 anni. Una prima meta-analisi di 25 studi prospettici di coorte pubblicati fino al 2007 ha dimostrato un'associazione dose-risposta tra abitudine tabagica e incidenza di T2DM (25), con un rischio relativo (RR) pari a 1,61 nei fumatori di  $\geq 20$  sigarette al giorno, a 1.29 in quelli di  $< 20$  sigarette al giorno, e a 1.23 negli ex fumatori rispetto ai non fumatori. Una metanalisi più recente, che ha preso in considerazione 88 studi di coorte prospettici pubblicati fino al 2015 (circa 6 milioni di partecipanti e 294.446 casi di T2DM di nuova insorgenza), ha convalidato la presenza di una significativa associazione tra tabagismo e rischio di T2DM (12), riportando un rischio relativo pari a 1,37 per i fumatori e a 1,14 per gli ex fumatori, rispetto ai non fumatori. Inoltre, si ribadiva una chiara associazione dose-risposta quando veniva computato nelle analisi il grado di esposizione cumulativa al fumo di sigaretta. Gli autori hanno stimato che almeno 25 milioni di casi T2DM nel mondo potrebbero essere direttamente attribuibili al fumo di sigaretta. Studi successivi a queste meta-analisi hanno confermato la associazione tra abitudine tabagica e diabete in popolazioni di giapponesi, coreani, e thailandesi (26-28).

Tuttavia, un nesso causa effetto tra fumo e T2DM non può essere stabilito con certezza dato che è impossibile escludere il ruolo di altri importanti fattori, come stress, dieta, livelli di attività fisica e distribuzione del grasso corporeo, notoriamente correlati al rischio di diabete. Al fine di capire il reale impatto del tabagismo sull'insorgenza del diabete, è utile studiare l'associazione tra tabagismo da solo e pre-diabete scartando altri fattori di rischio quali stress, dieta, livello di attività fisica e distribuzione del grasso corporeo.

Uno studio trasversale di 2.142 europei sani di età compresa tra 25 e 41 anni ha valutato la relazione tra esposizione cumulativa al fumo e pre-diabete (29) e dimostrato un rischio significativamente aumentato di pre-diabete, con odds ratio (OR) pari a 1.82 nei fumatori rispetto ai non fumatori. Come nel T2DM, anche nel pre-diabete si ravvede una chiara associazione dose-risposta con OR progressivamente crescenti nei fumatori con un'esposizione al fumo  $< 5$  pack-years (OR per pre-diabete pari a 1.34), da 5 a 10 pack-years (OR per pre-diabete pari a 1.80), e  $> 10$  pack-years (OR per pre-diabete pari a 2.51). La dimostrazione di un rischio significativamente aumentato di pre-diabete rispetto ai non fumatori è stata confermata in un piccolo campione di fumatori nel New Mexico (30). Se confrontato con i risultati delle metanalisi dei pazienti diabetici, il rischio di associazione con il pre-diabete risulta molto più elevato (31). Questa discrepanza è giustificata dalle piccole dimensioni campionarie e da un disegno cross-sezionale degli studi condotti in soggetti con pre-diabete.

Inoltre, come dimostra la metanalisi di Pan et al. (12) anche l'esposizione al fumo passivo è associata ad un aumentato rischio di sviluppare diabete con un RR di 1.22, anche se in misura minore rispetto al fumo passivo (RR di 1.37).

Sebbene ci siano tutti i presupposti per accreditare il tabagismo tra i fattori di rischio per il diabete, ulteriori indagini saranno necessarie per confermare se esista o meno un nesso di causalità tra tabagismo e diabete.

## TABAGISMO E COMPLICANZE MACROVASCOLARI

Le complicanze macrovascolari quali cardiopatia ischemica, ictus e arteriopatia periferica sono la principale causa di morbilità e mortalità per le persone con diabete (32). Il fumo è un ben noto fattore di rischio per la malattia cardiovascolare nella popolazione generale e pertanto risulta intuitivo che il fumo accresca il rischio di complicanze macrovascolari nei pazienti diabetici.

Una ampia revisione sistematica su studi di coorte pubblicati prima del 2015 (20) (che ha incluso 48 studi su fumo e rischio di mortalità totale, 13 su mortalità cardiovascolare, 16 su CVD totale, 21 su cardiopatia ischemica - CHD, 15 su ictus, 3 su malattia arteriosa periferica e 4 su insufficienza cardiaca) ha dimostrato che il tabagismo aumentava mediamente del 50% il rischio per vari esiti cardiovascolari nei pazienti con T2DM. Nel caso di malattia arteriosa periferica l'accrescimento del rischio era particolarmente rilevante, con un rischio relativo più che raddoppiato nei fumatori diabetici. Negli ex fumatori si ravvedeva un lieve (10-20%) eccesso di rischio per mortalità totale, mortalità cardiovascolare, CVD totale e CHD, rispetto ai diabetici non fumatori. Questi dati sono stati suffragati da studi più recenti. In uno studio retrospettivo di coorte condotto su 132.462 pazienti con T2DM ad Hong Kong, il tabagismo era associato ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause sia negli uomini (RR=1,71) sia nelle donne (RR=2,04) (33). In un follow-up prospettico condotto in Finlandia su di 28.712 uomini e 30.700 donne, si dimostrava un rischio molto più elevato per CHD nei fumatori con T2DM (HR 3.27 per gli uomini; HR 4.55 per le donne) rispetto ai fumatori senza diabete (HR 1,56 per gli uomini; HR 2,60 per le donne). Risultati simili sono stati osservati per il dato relativo alla mortalità totale (34).

## TABAGISMO E COMPLICANZE MICROVASCOLARI

Diversi studi hanno esaminato la relazione tra tabagismo e complicanze microvascolari (principalmente nefropatia, neuropatia e retinopatia diabetica), ma i risultati non sono del tutto concordanti.

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che il fumo incrementa il rischio di incidenza e progressione della nefropatia nelle persone con diabete mellito (35). Se l'associazione tra fumo e funzionalità renale e malattia renale cronica risulta sufficientemente documentata nel T1DM (36-40), l'evidenza nei pazienti con T2DM è incerta. Per esempio, il dato che l'abitudine tabagica si associ a una significativa diminuzione della GFR è dimostrato solo nei pazienti di sesso maschile. In questi il rapporto di probabilità di avere una bassa GFR risulta essere oltre il doppio rispetto ai pazienti T2DM non fumatori (OR=2.20) (41). Tuttavia, una più rapida progressione della nefropatia diabetica si osserva con una certa frequenza nei pazienti con T2DM che fumano (42-44).

L'associazione tra tabagismo e rischio di neuropatia diabetica è stata esaminata in due autorevoli pubblicazioni. Lo studio EURODIAB Prospective Complications ha seguito mediamente per 7,3 anni pazienti con T1DM (45). Dopo un periodo di 7,3 anni il 24% dei pazienti ha sviluppato neuropatia e proprio il fumo è stato identificato come fattore di rischio (OR=1.68). In uno studio più recente i pazienti con T2DM sono stati seguiti mediamente per 3,1 anni (46). Tra i 211 pazienti (il 24% del totale) che avevano sviluppato neuropatia, il fumo risultava essere associato a un ridotto rischio per neuropatia (OR=0.29) dopo le opportune correzioni dei fattori confondenti noti (es. HbA1c, durata del diabete, pressione arteriosa sistolica, parametri lipidici del sangue e BMI). I rapporti intercorrenti tra fumo e rischio di neuropatia diabetica sono stati ulteriormente approfonditi in una recente revisione sistematica di 10 studi di coorte (che includeva anche i due sopra menzionati) (47). Su un totale di 5.558 pazienti, sono stati osservati 1.550 casi di neuropatia diabetica di nuova incidenza su un arco temporale compreso tra i 2 e i 10 anni; il rapporto di probabilità per neuropatia risultava essere marginalmente (oltre che non significativamente) elevato (OR=1.26; IC 95% 0,86-1,85). Ad una analisi più approfondita, l'associazione risultava significativa nei pazienti con T1DM (OR=1.74; 7 studi), ma non nei pazienti con T2DM (OR=0.65; 3 studi). Poiché il numero di studi prospettici che hanno valutato i rapporti tra fumo e neuropatia nei pazienti con T2DM sono solo tre, saranno necessarie ulteriori verifiche.

Se sembra acclarato che il tabagismo incrementi il rischio per retinopatia diabetica nei pazienti con T1DM (48-49) nel caso del T2DM il fumo ha effetti discrepanti, talvolta anche con riduzione del rischio nei confronti della retinopatia

(50-54). Per esempio, in ambedue i follow-up (a 4 e 10 anni) del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, il tabagismo non risultava statisticamente associato al rischio o alla progressione della retinopatia diabetica (51-52). Nello studio UKPDS è stato persino dimostrato un effetto protettivo del tabagismo, con un ridotto rischio (RR=0.63) per retinopatia diabetica di nuova insorgenza nel follow-up a 6 anni nei 1216 pazienti con T2DM (50). Inoltre, nello stesso studio, la progressione della vasculopatia nei 703 pazienti con diagnosi di retinopatia diabetica al momento dell'arruolamento risultava molto meno rapida nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori.

## LA DISASSUEFAZIONE TABAGICA RIDUCE L'INCIDENZA DI DIABETE?

I dati della letteratura mostrano che il rischio di T2DM di nuova insorgenza aumenta in coloro che smettono di fumare. Ciò nondimeno, questo rischio tende a diminuire progressivamente nel lungo periodo. Una revisione sistematica di 10 coorti prospettiche ha esaminato l'impatto della cessazione del fumo sul rischio di T2DM (12) e in coloro che avevano smesso da meno di 5 anni si osservava un significativo incremento del rischio (RR=1.54) rispetto ai non fumatori. Tuttavia, questo rischio si riduceva progressivamente nel medio (RR=1.18; 5-9 anni) e nel lungo (RR=1.11; ≥10 anni) termine. L'analisi dei sottogruppi mostrava che l'aumento del rischio a breve termine era più evidente negli asiatici che nelle popolazioni europee o del nord America (12). Ciò è in linea con i risultati di uno studio condotto su 53.930 dipendenti giapponesi del Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study (25), in cui il significativo incremento del rischio (RR=1.36) negli ex-fumatori che avevano smesso da meno di 5 anni si riduceva progressivamente in coloro che avevano smesso tra 5 e 9 anni (RR=1.23) e da oltre 10 anni (RR=1.02). In un altro studio condotto su 8.452 pazienti T2DM di sesso maschile a Taiwan, l'incremento del rischio relativo (RR) nei fumatori rispetto ai non fumatori risultava pari a 1.50. Smettere di fumare contribuiva ad aumentare il rischio per T2DM così nel primo (RR=1.83) come anche nel secondo anno di astinenza dal fumo (RR=2.02) (55). Tuttavia, il rischio si riduceva rapidamente già a partire dal terzo anno di astinenza.

Rimangono tutte da chiarire le ragioni per cui il rischio di T2DM di nuova insorgenza aumenti non appena si smetta di fumare. Una possibilità è che ciò possa dipendere dal grado di esposizione cumulativa al fumo prima di smettere, poiché alcuni studi hanno rilevato che l'aumento del rischio è significativo nei fumatori inveterati piuttosto che in quelli leggeri (56-58). Il dato di un più evidente aumento di questo rischio negli asiatici rispetto agli europei o agli americani potrebbe dipendere dal fatto che grado di esposizione cumulativa al fumo è generalmente molto elevato negli asiatici. Infine, l'aumento di peso post-cessazione e il conseguente sviluppo di insulino-resistenza possono dare ragione dell'aumento del rischio non appena si smetta di fumare.

## IMPATTO DELLA DISASSUEFAZIONE TABAGICA SULLE COMPLICANZE DEL DIABETE

Come per la popolazione generale (59-60), smettere di fumare dimostra chiari benefici in termini di riduzione o rallentamento del rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare anche nei pazienti diabetici. Una ampia revisione sistematica di studi di coorte in pazienti diabetici ha dimostrato un ridotto rischio cardiovascolare negli ex fumatori rispetto ai fumatori (20). Nei pazienti T2DM, è noto che smettere di fumare riduce il rischio CVD sia a breve sia a lungo termine, anche indipendentemente dall'incremento ponderale (61-62). Inoltre, i dati di 11.140 pazienti con T2DM nello studio ADVANCE hanno dimostrato che smettere di fumare si associava a una riduzione del 30% della mortalità per tutte le cause sia negli uomini che nelle donne e i benefici per la riduzione degli eventi cardiovascolari erano generalmente più consistenti nei pazienti che avevano smesso di fumare per oltre 10 anni rispetto a quelli che avevano smesso solo da poco tempo (63). Più di recente, uno studio multicentrico spagnolo che ha valutato il rischio stimato di malattia coronarica in 890 diabetici dimostrava una riduzione del rischio relativo (RRR) per malattia coronarica (CHD) negli ex-fumatori rispetto ai fumatori pari al 22% a 10 anni (63). Da notare che tra i pazienti ex-fumatori coloro che traevano maggior beneficio erano quelli con scarso controllo glicemico (HbA1c >7%) rispetto ai pazienti con controllo glicemico adeguato (HbA1c ≤7%).

Per quanto riguarda le complicanze microvascolari, gli studi sono limitati e non conclusivi. Ad esempio, due studi hanno mostrato che la disassuefazione dal fumo tra i pazienti con nefropatia diabetica migliorava la progressione della nefropatia esistente (18, 44), ma il suo impatto sulla comparsa di nefropatia diabetica di nuova incidenza non è stato studiato. Lo studio ADVANCE ha riportato che l'abitudine tabagica era associata a un aumento del rischio per nefropatia pari al 30% (HR 1.30; IC 95% 0.99-1.72); si osservava un aumento del rischio anche negli ex fumatori, ma non statisticamente significativo (HR 1.10 negli uomini, IC 95% 0.87-1.38; HR 1.22 nelle donne, IC 95% 0.78-1.90) (64).

In sintesi, le evidenze a sostegno dei benefici della cessazione del fumo sulla riduzione del rischio di complicanze macrovascolari tra i pazienti diabetici sono concordi. Meno chiaro invece l'impatto della disassuefazione tabagica nei confronti del rischio per complicanze microvascolari, con eccezione della nefropatia diabetica che sembra migliorare. Saranno necessari ulteriori studi prospettici per meglio documentare e quantificare la riduzione del rischio di complicanze nei pazienti diabetici che smettono di fumare.

## TABAGISMO E CONTROLLO GLICEMICO

L'effetto del tabagismo sul controllo glicemico nei pazienti diabetici è poco studiato e i risultati sono spesso contraddittori. Il fumo di sigaretta determina un peggioramento della resistenza all'insulina nei pazienti diabetici (65) e pertanto smettere di fumare può migliorare il controllo glicemico. Ma il quadro è complicato dal fatto che allo smettere spesso consegue spesso un incremento ponderale (66), che può determinare peggioramento del controllo glicemico.

Uno studio giapponese condotto su 25 fumatori diabetici ha dimostrato un peggioramento del controllo glicemico in coloro che avevano smesso rispetto ai pazienti che continuavano a fumare (67). Anche lo studio di coorte inglese THIN (The Health Improvement Network) mostrava che, in pazienti con T2DM, la disassuefazione dal fumo era associata al deterioramento del controllo glicemico (68-69). I dati del Registro del diabete di Fukuoka (70) e del Registro nazionale svedese del diabete (71) hanno dimostrato che i livelli di HbA<sub>1c</sub> aumentavano progressivamente con il numero di sigarette fumate al giorno. Ma, altri studi non hanno confermato alcuna presenza di associazione tra fumo e controllo glicemico (65, 72).

Infine, in un recente studio di coorte su 10.551 uomini e 15.297 donne cinesi con diabete, il tabagismo era associato ad un aumentato rischio (OR di 1.49 negli uomini e di 1.56 nelle donne) per scarso controllo glicemico (definito come HbA<sub>1c</sub> ≥7.0%, e particolarmente nei pazienti anziani (73). La relazione è dipendente dalla dose e indipendente dai fattori confondenti tradizionali, inclusi i fattori sociodemografici e di stile di vita. Inoltre, l'aumentato rischio per scarso controllo glicemico rispetto ai non fumatori tornava a normalizzarsi solo dopo almeno 10 anni di astinenza dal fumo. Questi risultati contrastanti potrebbero essere spiegati dalle differenze nelle popolazioni oggetto di studio e dalle discrepanze nell'adattamento dei fattori confondenti. In particolare, fattori legati allo stile di vita non venivano presi in considerazione in alcuni studi.

## DISASSUEFAZIONE DAL FUMO NEI DIABETICI FUMATORI

Nonostante l'ovvia considerazione che smettere di fumare contribuisce al miglioramento generale della salute, è verosimile che l'astinenza dal fumo produca benefici specifici nei pazienti diabetici. Non è un caso che sia gli Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito (22) sia le più recenti linee guida promosse dalla American Diabetes Association (ADA) (74) abbiano dedicato un intero capitolo alla voce "smoking cessation" evidenziando l'importanza di far smettere i diabetici fumatori non solo per permettere loro una qualità di vita migliore, ma anche per cercare di ritardare il più possibile l'insorgere delle complicanze del diabete e di ostacolarne la progressione.

Le terapie per smettere di fumare attualmente disponibili sono in grado di raddoppiare o persino triplicare i tassi di abbandono (73-74). Tuttavia, secondo un sondaggio di Diabetes UK, sono ancora molti i fumatori con diabete (circa il 64,1%) che non ricevono alcuna assistenza o consigli per smettere (75). A questo va aggiunto che non si ha convincente dimostrazione di interventi di disassuefazione efficaci nei pazienti con diabete (76) e ulteriori studi saranno necessari

per fornire prove concrete di interventi efficaci per smettere di fumare tra i pazienti diabetici. Pertanto non deve sorprendere se la prevalenza del tabagismo tra individui con diabete continua ad essere del tutto paragonabile a quella riscontrata nella popolazione generale (22,77) con un trend alla riduzione significativamente meno marcato nei diabetici rispetto alla popolazione generale (23, 78). Di conseguenza, il contrasto del tabagismo nei pazienti diabetici richiede un maggiore impegno e l'impiego di strategie antifumo personalizzate.

Il percorso di disassuefazione dal fumo è un percorso a ostacoli, dove il rischio di ricaduta è sempre dietro l'angolo. Il supporto medico-psicologico alle terapie farmacologiche standard risulta quindi di fondamentale importanza per ottenere i migliori risultati possibili. In particolare, l'intervento di uno psicologo formato al counseling antifumo e al colloquio motivazionale fa sì che l'intero percorso venga compiuto dal paziente. Una recente revisione di Cochrane ha dimostrato che un counseling personalizzato di >10 min aumenta significativamente la probabilità di smettere sino al 40-60% (79). Al diabetico fumatore va fatto presente che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare complicazione di malattia, influisce negativamente sul controllo della glicemia e aumenta la resistenza all'insulina. La letteratura ben chiarisce come counseling e farmaci funzionino in sinergia e siano entrambi fondamentali e inscindibili (73-74, 80). I farmaci di prima linea utilizzati per aumentare le probabilità di successo nel percorso di disassuefazione tabagica in coloro che intendono smettere comprendono la terapia sostitutiva con nicotina (NRT), il bupropione e la vareniclina (73-74, 82).

La NRT è disponibile in diverse formulazioni: gomme da masticare, inalatori, compresse masticabili, spray e cerotti transdermici. Il loro meccanismo d'azione principale è quello di sostituire la nicotina assunta tramite fumo di sigaretta, riducendo così la gravità dei sintomi astinenziali e aiutando così il fumatore a smettere (83). Le diverse formulazioni potrebbero avere un impatto distinto sui sintomi astinenziali o sugli stimoli a fumare, ma che una certa formulazione di NRT sia più efficace di un'altra non è pienamente dimostrato. Rispetto al placebo, il trattamento a base di NRT raddoppia le probabilità di successo nello smettere di fumare, prescindendo dalla specifica formulazione (84-86). Sebbene non formalmente regolamentate come prodotto farmaceutico, le sigarette elettroniche sono di fatto dei sostitutivi nicotinici. Si tratta di dispositivi alimentati a batteria che vaporizzano la nicotina presente nel liquido di ricarica per sigarette elettroniche e, come la NRT, sono in grado di ridurre la gravità dei sintomi astinenziali e aiutando così il fumatore a smettere (87-88). Una dimostrazione formale a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di questi dispositivi deriva dai risultati concordi di studi clinici randomizzati (89-91). In particolare, il più recente di questi, ha dimostrato che le sigarette elettroniche sono mediamente due volte più efficaci della NRT per far smettere di fumare (91).

I sostitutivi nicotinici - in virtù dei noti effetti sulla stimolazione neurale simpatica e sul rilascio di catecolamine - possono avere un impatto negativo sul sistema cardiovascolare e sul metabolismo glicidico (92-93). In particolare, alcuni autori hanno sollevato preoccupazioni circa l'uso della NRT in pazienti con diabete scompensato dato che la nicotina può aumentare la resistenza all'insulina (93-94). In teoria, quindi, bisogna considerare la possibilità di un eventuale peggioramento clinico-metabolico del diabete e delle sue complicanze in corso di terapia NRT. Alcuni studi hanno dimostrato una associazione tra uso della NRT e comparsa di eventi cardiovascolari gravi (es. infarto miocardico), e specialmente in quei pazienti che continuavano a fumare (95). Due meta-analisi hanno successivamente dimostrato un aumento dei sintomi cardiovascolari (tra cui tachicardia e dolore toracico) (96-97), ma non la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori (definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) (97). In un recente studio di coorte condotto su 50.214 fumatori che hanno tentato di smettere di fumare (98), la NRT per tempi brevi (4 settimane) non sembrava avere impatto sul rischio cardiovascolare. Tuttavia, la stessa valutazione su periodi prolungati (52 settimane) mostrava un aumento degli eventi cardiovascolari per i pazienti in trattamento con NRT, rispetto a quelli che ricevevano solamente consulenza antifumo. Sebbene non siano disponibili specifiche raccomandazioni per fumatori affetti da diabete mellito, è ragionevole limitare nel tempo l'uso della terapia sostitutiva con nicotina.

Sebbene inizialmente sviluppato e commercializzato come antidepressivo, il bupropione è poi di fatto diventato il primo trattamento orale senza nicotina approvato per smettere di fumare. Inibisce il re-uptake di norepinefrina e dopamina a livello delle sinapsi neuronali nel sistema nervoso centrale, comportandosi come antagonista non competitivo

dei recettori della nicotina. In una revisione Cochrane si è visto che il bupropione raddoppia le probabilità di smettere di fumare rispetto al placebo, prescindendo dalla presenza o meno di depressione (99). I tassi di cessazione risultano praticamente simili a quelli ottenuti con la NRT (99). Il bupropione è risultato sicuro anche in pazienti con malattie cardiovascolari, sebbene siano stati riportati occasionalmente aumenti della pressione arteriosa nei fumatori con ipertensione (100). Sebbene non siano disponibili studi nel diabete, l'uso di bupropione può essere considerato sicuro per i pazienti diabetici. Un certo numero di trial clinici randomizzati hanno evidenziato che il bupropione è in grado di limitare l'incremento di peso che spesso si manifesta quando si smette di fumare (101-102), e potrebbe essere quindi proposto come trattamento di scelta nei diabetici obesi.

La vareniclina è un agonista parziale selettivo dei recettori nicotinici  $\alpha 4\beta 2$  presenti nell'area tegmentale ventrale del cervello, che agisce attenuando i sintomi astinenziali che insorgono quando si cerca di smettere di fumare (103-104). Molti studi clinici randomizzati hanno confermato l'efficacia della vareniclina. Una revisione Cochrane ha concluso che la vareniclina ha più che raddoppiato le probabilità di smettere di fumare rispetto al placebo (105). Inoltre, la vareniclina dimostra la sua superiore efficacia rispetto a qualsiasi forma di monoterapia con bupropione o con NRT (105-106). Sebbene sia acclarato che la vareniclina accresca significativamente il tasso di successo nel breve e medio termine nei confronti della associazione con la NRT e della NRT in monoterapia, nel lungo termine questo vantaggio non risulta confermato (107-108). Per quanto attiene al profilo di sicurezza, la vareniclina appare sicura e ben tollerata dai pazienti affetti da diabete. Una analisi retrospettiva dei dati ottenuti dai partecipanti di 15 trial clinici randomizzati con vareniclina ha dimostrato che la distribuzione del numero di eventi avversi nei pazienti affetti da diabete (principalmente nausea e cefalea) era sovrapponibile a quella dei partecipanti senza diabete (109). A tale proposito, il nostro gruppo di lavoro ha appena ultimato il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sull'efficacia e la sicurezza della vareniclina in fumatori con DMT2 (110).

## CONCLUSIONI

In sintesi, le prove attuali dimostrano che il fumo è un importante fattore di rischio per la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici. L'aumento del rischio, anche se statisticamente significativo, è molto più contenuto negli ex fumatori rispetto ai non fumatori. Anche se il ruolo del tabagismo e l'impatto della disassuefazione dal fumo nei confronti delle complicanze microvascolari non è stato del tutto chiarito, smettere di fumare rimane un obiettivo primario per i pazienti diabetici al fine di ridurre il rischio di complicanze (macro)vascolari.

Le attuali raccomandazioni sottolineano l'importanza di identificare e mettere sistematicamente in guardia tutti i fumatori e i fumatori con diabete non fanno eccezione. I medici hanno pertanto la responsabilità di allertare i loro pazienti con diabete circa i rischi aggiuntivi del fumo. Il richiamo deve essere deciso e va personalizzato: *“Smettendo, non solo migliorerà il suo stato di salute generale ma anche il suo diabete. Lo sapeva?”*. Successivamente, bisogna impegnarsi ad assistere i pazienti che desiderano smettere con programmi di disassuefazione personalizzati. Ciò comporta un piano di collaborazione con il paziente per stabilire la data di cessazione e rispettare un programma di follow-up condiviso con frequenti visite di controllo. Il medico dovrebbe valutare la necessità di prescrivere farmaci per il trattamento della dipendenza da nicotina, per ridurre i sintomi chiave dell'astinenza conseguenti alla brusca interruzione dell'assunzione di nicotina (tra cui citiamo: umore disforico o depresso, irritabilità, frustrazione o rabbia, ansia e irrequietezza, aumento della tosse, aumento dell'appetito, incremento del peso, senso di debolezza e stitichezza). Per ottenere i migliori risultati, è consigliabile combinare l'approccio farmacologico con un intervento di counseling cucito su misura. Purtroppo, il forte legame con il fumo di sigaretta crea un enorme ostacolo, anche per coloro che hanno un forte desiderio di smettere, tanto che potrebbero essere necessari diversi tentativi e trattamenti prima di ottenere un'astinenza duratura. Laddove non si riesca ad avere successo, è utile proporre una strategia basata sulla riduzione del rischio mediante uso di strumenti tecnologici alternativi senza combustione (es. sigarette elettroniche e dispositivi a tabacco riscaldato) (111-112).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Prevalence of Tobacco Smoking. World health Organization. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
2. World Health Organization. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas38.pdf>.
3. The global tobacco epidemic, 2017. World health Organization. [https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country\\_profile/en/](https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/en/).
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
5. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
6. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control. Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health. DHHS Publication No.(CDC) 90: 8416, 1990.
7. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 309: 901-911, 1994.
8. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk after Quitting Smoking. International Agency for Research on Cancer 11, 2007.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387: 1513-1530, 2016.
10. Global Report on Diabetes. World health Organization. <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
11. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 29: 116-22, 2011.
12. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 958-967, 2015.
13. Cacciola RR, Guarino F, Polosa R. Relevance of endothelial-haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *Curr Med Chem* 14: 1887-1892, 2007.
14. Nelson KM, Boyko EJ, Koepsell T. All-cause mortality risk among a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 33: 2360-2364, 2010.
15. McEwen LN, Kim C, Karter AJ, et al. Risk factors for mortality among patients with diabetes: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 30: 1736-1741, 2007.
16. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, et al. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 21: 1167-1172, 1998.
17. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 11: 273-279, 2002.
18. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in Type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 327: 57-67, 2004.
19. Qin R, Chen T, Lou Q et al. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 167: 342-350, 2013.
20. Pan A, Wang Y, Talaei M, et al. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 10: 1795-1804, 2015.
21. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 38: S4, 2015.
22. <http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/AMD-Standard-unico-protetto.pdf> (pp. 162-164).
23. Ford ES, Mokdad AH, Gregg EW. Trends in cigarette smoking among US adults with diabetes: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med* 39: 1238-1242, 2004.

24. Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, et al. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005-2013. *Prev Med* 92: 160-168, 2016.
25. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298: 2654-2664, 2007.
26. Akter S, Okazaki H, Kuwahara K, et al. Smoking, smoking cessation, and the risk of type 2 diabetes among Japanese adults: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *PLoS One* 10: e0132166, 2015.
27. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, et al. Incidence and predictors of type 2 diabetes among Koreans: a 12-year follow up of the Korean genome and epidemiology study. *Diabetes Res Clin Pract* 123: 173-180, 2017.
28. Papier K, Jordan S, D'Este C, et al. Incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus in transitional Thailand: results from the Thai cohort study. *BMJ Open* 6: e014102, 2016.
29. Aeschbacher S, Schoen T, Clair C, et al. Association of smoking and nicotine dependence with pre-diabetes in young and healthy adults. *Swiss Med Wkly* 144: w14019, 2014.
30. Bucheli JR, Manshad A, Ehrhart MD, et al. Association of passive and active smoking with pre-diabetes risk in a predominantly Hispanic population. *J Investig Med* 65: 328-332, 2017.
31. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes & Vascular Disease Research* 14: 265-276, 2017.
32. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 40 S75-87, 2017.
33. Wan EY, Fong DY, Fung CS, et al. Prediction of five-year all-cause mortality in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus – a population-based retrospective cohort study. *J Diabetes Complicat* 31: 939-944, 2017.
34. Barengo NC, Teuschl Y, Moltchanov V, et al. Coronary heart disease incidence and mortality, and all-cause mortality among diabetic and non-diabetic people according to their smoking behavior in Finland. *Tob Induc Dis* 15: 12, 2017.
35. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, et al. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 21: 180-189, 2008.
36. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1: 146-149, 1978.
37. Gerber PA, Locher R, Schmid B, et al. Smoking is associated with impaired long-term glucose metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23: 102-108, 2013.
38. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2414-2419, 2005.
39. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 53: 525-533, 2016.
40. Vergouwe Y, Soedamah-Muthu SS, Zgibor J, et al. Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia* 53: 254-262, 2010.
41. De Cosmo S, Lamacchia O, Rauseo A, et al. Cigarette smoking is associated with low glomerular filtration rate in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2467-2470, 2006.
42. Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 39: 376-382, 2002.
43. Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, et al. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 41: 13-21, 2003.
44. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 335: 284-291, 2008.
45. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350, 2005.
46. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, et al. Skin autofluorescence – a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care* 31: 517-521, 2008.
47. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, et al. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 30: 1193-1203, 2015.

48. Chaturvedi NSJ, Fuller JH. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetes Care* 18: 785-792, 1995.
49. Gaedt Thorlund M, Borg Madsen M, Green A, et al. Is smoking a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmologica* 230: 50-54, 2013.
50. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44: 156-163, 2001.
51. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 14: 119-126, 1991.
52. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103: 1438-1442, 1996.
53. Yun JS, Lim TS, Cha SA, et al. Clinical course and risk factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 40: 482-493, 2016.
54. Yan ZP, Ma JX. Risk factors for diabetic retinopathy in northern Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 9: 1194-1199, 2016.
55. Sung YT, Hsiao CT, Chang IJ, et al. Smoking cessation carries a short-term rising risk for newly diagnosed diabetes mellitus independently of weight gain: a 6-year retrospective cohort study. *J Diabetes Res*: 3961756, 2016.
56. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, et al. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 152: 10-17, 2010.
57. Oba S, Noda M, Waki K, et al. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan public health center-based prospective study. *PLoS One* 7: e17061, 2012.
58. Luo JH, Rossouw J, Tong E, et al. Smoking and diabetes: does the increased risk ever go away? *Am J Epidemiol* 178: 937-945, 2013.
59. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 381: 133-341, 2013.
60. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 368: 341-350, 2013.
61. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 309: 1014-1021, 2013.
62. Luo JH, Rossouw J, Margolis KL. Smoking cessation, weight change, and coronary heart disease among postmenopausal women with and without diabetes. *JAMA* 310: 94-96, 2013.
63. Luque-Ramírez M, Sanz de Burgoa V; en nombre de los participantes del estudio DIABETES. Impact of smoking cessation on estimated cardiovascular risk in Spanish type 2 diabetes mellitus patients: The DIABETES study. *Rev Clin Esp* 218: 391-398, 2018.
64. Blomster JI, Woodward M, Zoungas S, et al. The harms of smoking and benefits of smoking cessation in women compared with men with type 2 diabetes: an observational analysis of the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation) trial. *BMJ Open* 6: e009668, 2016.
65. Anan F, Takahashi N, Shinohara T et al. Smoking is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 36: 459-465, 2006.
66. Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity and diabetes risk. *Obesity (Silver Spring)* 24: 1834-1841, 2016.
67. Lino K, Iwase M, Tsutsu N, Iida M. Smoking cessation and glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 6: 181-186, 2004.
68. Taylor AE, Davies NM, Munafo MR. Smoking and diabetes: Strengthening causal inference. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 395-396, 2015.
69. Lycett D, Nichols L, Ryan R et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 423-430, 2015.

70. Kaizu S, Kishimoto H, Iwase M et al. Impact of leisure-time physical activity on glycemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. *PLoS One* 9: e98768, 2014.
71. Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, et al. Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register Smoking is associated with increased HbA1c values and microalbuminuria in patients with diabetes: Data from the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes Metab* 30: 261-268, 2004.
72. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, et al. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 82: 3619-24, 1197.
73. Peng K, Chen G, Liu C, et al. REACTION Study Group. Association between smoking and glycemic control in diabetic patients: Results from the Risk Evaluation of cAncers in Chinese diabeTic Individuals: A lONgitudinal (REACTION) study. *J Diabetes* 10: 408-418, 2018.
74. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 41: S3, 2018.
75. Caponnetto P, Russo C, Polosa R. Smoking cessation: present status and future perspectives. *Curr Opin Pharmacol* 12: 229-237, 2012.
76. Polosa R, Benowitz NL. Treatment of nicotine addiction: present therapeutic options and pipeline developments. *Trends Pharmacol Sci* 32: 281-289, 2011.
77. Diabetes UK Care Survey Results 2014. <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/managing-your-diabetes/15-healthcare-essentials/care-survey-results-2014>.
78. Nagrebetsky A, Brettell R, Roberts N, et al. Smoking cessation in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis of data from randomised controlled trials. *BMJ Open* 4: e004107, 2014.
79. Clair C, Meigs JB, Rigotti NA. Smoking behavior among US adults with diabetes or impaired fasting glucose. *Am J Med* 126: 541, 2013.
80. Fan AZ, Rock V, Zhang X, et al. Trends in cigarette smoking rates and quit attempts among adults with and without diagnosed diabetes, United States, 2001-2010. *Prev Chronic Dis* 10: E160, 2013.
81. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD001292, 2017.
82. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. *Am J Prev Med* 35: 158-176, 2008.
83. Gross J. and Stitzer M.L. Nicotine replacement: ten-week effects on tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology (Berl)* 98, 334-341, 1989.
84. Stead L.F, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000146, 2008.
85. Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med* 159: 2033-2038, 1999.
86. Tønnesen P., Mikkelsen K.L. Smoking cessation with four nicotine replacement regimes in a lung clinic. *Eur Respir J* 16: 717-722, 2000.
87. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 19: 98-103, 2010.
88. Dawkins L, Kimber C, Puwanesarasa Y, et al. First- versus second-generation electronic cigarettes: predictors of choice and effects on urge to smoke and withdrawal symptoms. *Addiction* 110: 669-677, 2015.
89. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficiency and safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 8: e66317, 2013.
90. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Lancet* 382: 1629-1637, 2013.
91. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 30, 2019.
92. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 29: 1422-1431, 1997.

93. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 94: 878-881, 1996.
94. Eliasson, B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog. Cardiovasc. Dis* 45: 405-413, 2003.
95. DaCosta A, Guy JM, Tardy B, et al. Myocardial infarction and nicotine patch: a contributing or causative factor? *Eur Heart J* 14: 1709-1711, 1993.
96. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis* 8: 8, 2010.
97. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 129: 28-41, 2014.
98. Dollerup J, Vestbo J, Murray-Thomas T, et al. Cardiovascular risks in smokers treated with nicotine replacement therapy: a historical cohort study. *Clin Epidemiol* 9: 231-243, 2017.
99. Hughes J.R, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000031, 2007.
100. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 24: 946-955, 2003.
101. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 337: 1195-1202, 1997.
102. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 135: 423-433, 2001.
103. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 48: 3474-3477, 2005.
104. Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the a4b2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 52: 985-994, 2007.
105. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 5: CD009329, 2013.
106. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med* 44: 588-597, 2012.
107. Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. *JAMA* 315: 371-379, 2016.
108. Tulloch HE, Pipe AL, Els C, et al. Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial. *BMC Med* 14: 80, 2016.
109. Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: A pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. *J Diabetes Investig* 8: 93-100, 2017.
110. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387425>.
111. Polosa R, Rodu B, Caponnetto P, et al. A fresh look at tobacco harm reduction: the case for the electronic cigarette. *Harm Reduct J* 10: 19, 2013.
112. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 5: 67-86, 2014.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

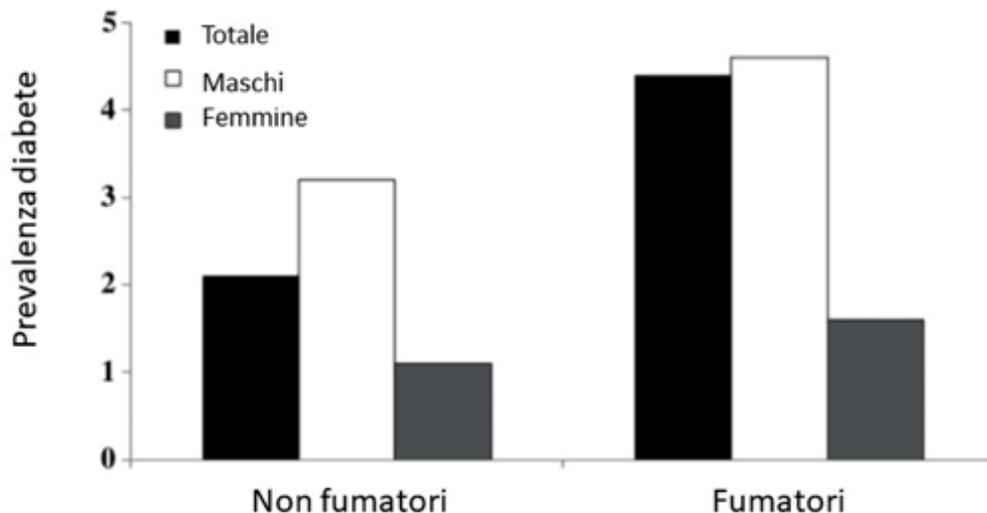
## Il Diabete n. 1/2019

Association between cigarette smoking and diabetes mellitus using two different smoking stratifications in 145 040 Korean individuals: Self-reported questionnaire and urine cotinine concentrations ● *Associazione tra fumo di sigaretta e diabete mellito in una popolazione coreana costituita da 145.000 soggetti stratificati sia tramite questionari che tramite valutazione della concentrazione urinaria di cotinina*

Kim JH, Kim BJ, Kang JG, Kim BS, Kang JH.

J Diabetes. 2019 Mar; 11(3): 232-241.

Numerosi dati, riassunti ed esaurientemente discussi nell'editoriale di questo numero della rivista, suggeriscono che il tabagismo sia associato ad un'aumentata incidenza di diabete di tipo 2 ed incrementi, nei soggetti diabetici, il rischio di complicanze. La maggior parte dei dati disponibili sono però stati ottenuti da studi nei quali l'abitudine al fumo era valutata tramite questionari o tramite intervista; tali metodi di indagine sono notoriamente soggetti ad elevato tasso di errore, in particolare quando si vogliono analizzare comportamenti, come il tabagismo, che sono ormai percepiti come non salutari dalla popolazione generale e stigmatizzati a livello sociale. In questo recente studio, i dati sono stati invece ottenuti utilizzando la concentrazione urinaria di cotinina, come biomarcatore di tabagismo. La cotinina è un metabolita della nicotina, e offre il vantaggio di avere un'emivita più lunga della nicotina stessa. Il 3,2% della popolazione analizzata, costituita da 145.000 soggetti, reclutati presso il Kangbuk Samsung Hospital in Corea dal 2002 al 2011, con un'età media di 37 anni, dichiarava di non aver mai fumato, ma risultava invece assumere nicotina, quando si misuravano le concentrazioni urinarie di cotinina. La prevalenza globale di diabete nella popolazione analizzata era del 2,7%, con una significativa differenza tra i due sessi (3,8% nel sesso maschile e 1,2% nelle donne); i soggetti non fumatori, identificati sulla base dei valori di cotinina, avevano una prevalenza di diabete pari a circa metà di quella dei fumatori (Fig. 1).



Il confronto tra i due metodi di identificazione dei soggetti con abitudine al fumo mostra che la misurazione dei valori urinari di cotinina può essere d'aiuto nell'identificazione di soggetti ad aumentato rischio di diabete, che sfuggono quando si utilizzano i metodi di indagine tradizionali, basati sulla dichiarazione spontanea del soggetto. Il rischio di diabete risultava infatti aumentato del 52% nei fumatori identificati con la misurazione della cotinina, mentre l'aumento riscontrato nei fumatori identificati basandosi sui soli dati anamnestici era solo del 16% .

I dati ottenuti nel presente studio, oltre a confermare quanto spiegato in dettaglio nell'editoriale relativamente al ruolo del fumo nella patogenesi del diabete, mostrano come sia importante avere a disposizione biomarcatori, che permettano una valutazione oggettiva anche delle abitudini comportamentali per meglio stratificare il rischio dei singoli soggetti.

*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; cominciando, in questo primo numero dell'anno dalle prime sei tematiche, per proseguire con le altre nei numeri successivi.*

### **Altri organi bersaglio nella patogenesi del diabete di tipo 2**

#### **Infezione da Helicobacter Pylori e diabete: esiste una reale associazione? - A cura di Dario Pitocco e Linda Tartaglione**

The association between Helicobacter pylori seropositivity and risk of new-onset diabetes: a prospective cohort study  
Zhou M, Liu J, Qi Y, Wang M, Wang Y, Zhao F, Hao Y, Zhao D. Diabetologia 61(2): 300-307, 2018.

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/altri-aspetti-patogenetici-del-diabete-tipo-2/1827-the-association-between-helicobacter-pylori-seropositivity-and-risk-of-new-onset-diabetes-a-prospective-cohort-study>

### **Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete tipo 2**

#### **L'attivazione delle proteine Gi favorisce la produzione epatica del glucosio - A cura di Teresa Vanessa Fiorentino**

Hepatic Gi signaling regulates whole-body glucose homeostasis. Rossi M, Zhu L, McMillin SM, Pydi SP, Jain S, Wang L, Cui Y, Lee RJ, Cohen AH, Kaneto H, Birnbaum MJ, Ma Y, Rotman Y, Liu J, Cyphert TJ, Finkel T, McGuinness OP, Wess J. J Clin Invest 128: 746-759, 2018.

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/aspetti-molecolari-nella-patogenesi-del-diabete-tipo-2/1848-hepatic-gi-signaling-regulates-whole-body-glucose-homeostasis>

### **Attività fisica**

#### **Effetti di un intervento sullo stile di vita su controllo della glicemia e terapia farmacologica nel diabete tipo 2 - A cura di Paolo Moghetti ed Elisabetta Bacchi**

Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, Hansen LS, Zacho M, Wedell-Neergaard AS, Nielsen ST, Iepsen UW, Langberg H, Vaag AA, Pedersen BK, Ried-Larsen M. JAMA 318: 637-646, 2017.

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/attivita-fisica/1818-effect-of-an-intensive-lifestyle-intervention-on-glycemic-control-in-patients-with-type-2-diabetes-a-randomized-clinical-trial>

### **Automonitoraggio glicemico e microinfusori**

#### **Un altro sensore con MARD minore del 10%: cambia lo scenario? - A cura di Luigi Laviola e Lutgarda Bozzetto**

A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, Chang AR, Levy CJ, Lam D, Denham DS, Atiee G, Bode BW, Walters SJ, Kelley L, Bailey TS. Diabetes Technol Ther 20(3): 197-206, 2018.

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/automonitoraggio-glicemico-e-microinfusori/1831-a-prospective-multicenter-evaluation-of-the-accuracy-of-a-novel-implanted-continuous-glucose-sensor-precise-ii>

### **Beta e alfa cellule e ormoni incretinici nel diabete tipo 2**

#### **La Metformina promuove il differenziamento delle beta-cellule pancreatiche nel pesce zebra - A cura di Salvatore Piro**

Metformin, beta-cell development, and novel processes following beta-cell ablation in zebrafish. Wyett G, Gibert Y, Ellis M, Castillo HA, Kaslin J, Aston-Mourney K. *Endocrine* 2018 Feb;59(2): 419-425.

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/beta-e-alfa-cellule-nel-diabete-tipo-2/1814-metformin-beta-cell-development-and-novel-processes-following-beta-cell-ablation-in-zebrafish>

### **Coagulazione, infiammazione e CVD**

#### **L'aterosclerosi dell'arteria femorale è associata alla funzione fisica mediante lo spettro dell'indice cavigliabrachiale - A cura di Massimo Federici e Raffaele Marfella**

Femoral Artery Atherosclerosis Is Associated With Physical Function Across the Spectrum of the Ankle-Brachial Index: The San Diego Population Study. Wassel CL, Ellis AM, Suder NC, Barinas-Mitchell E, Rifkin DE, Forbang NI, Denenberg JO, Marasco AM, McQuaide BJ, Jenny NS, Allison MA, Ix JH, Criqui MH. *J Am Heart Assoc* 6: e005777, 2017.

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/coagulazione-inflammatione-e-cvd/1828-femoral-artery-atherosclerosis-is-associated-with-physical-function-across-the-spectrum-of-the-ankle-brachial-index-the-san-diego-population-study>

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

## Nuovi antigeni beta cellulari: possibili applicazioni diagnostiche e terapeutiche

Roberto Mallone

INSERM U1016 Istituto Cochin e Servizio di Diabetologia e Immunologia Clinica, Ospedale Cochin, Parigi

### IL DIABETE TIPO 1: BEN PIÙ CHE UNA SEMPLICE IPERGLICEMIA

Il diabete tipo 1 (DT1) è una malattia autoimmune che porta alla distruzione delle cellule beta pancreatiche. Il processo autoimmune inizia spesso diversi mesi o anni prima della manifestazione clinica della malattia, caratterizzata dai sintomi ben noti dell'iperglicemia che portano alla diagnosi. Si tratta dunque di una diagnosi tardiva, che si accompagna inevitabilmente ad un approccio terapeutico che, da un punto di vista fisiopatologico, è limitato. La diagnosi arriva infatti quando una buona parte delle cellule beta è già stata distrutta, e possiamo allora soltanto sostituire l'insulina non più prodotta con una somministrazione esogena. Meglio sarebbe però poter intervenire sul processo autoimmune che ne è alla base.

Partendo da questa constatazione, diverse Società di Diabetologia, tra cui l'*American Diabetes Association* (ADA) e la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), sotto l'egida della *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) hanno recentemente proposto una nuova classificazione del DT1 (1) (Fig. 1). Mentre oggi chiamiamo DT1 soltanto la fase tardiva che si manifesta dopo la comparsa dell'iperglicemia e la diagnosi clinica (stadio 3), la malattia dovrebbe piuttosto essere considerata come un continuum che evolve attraverso 3 stadi:

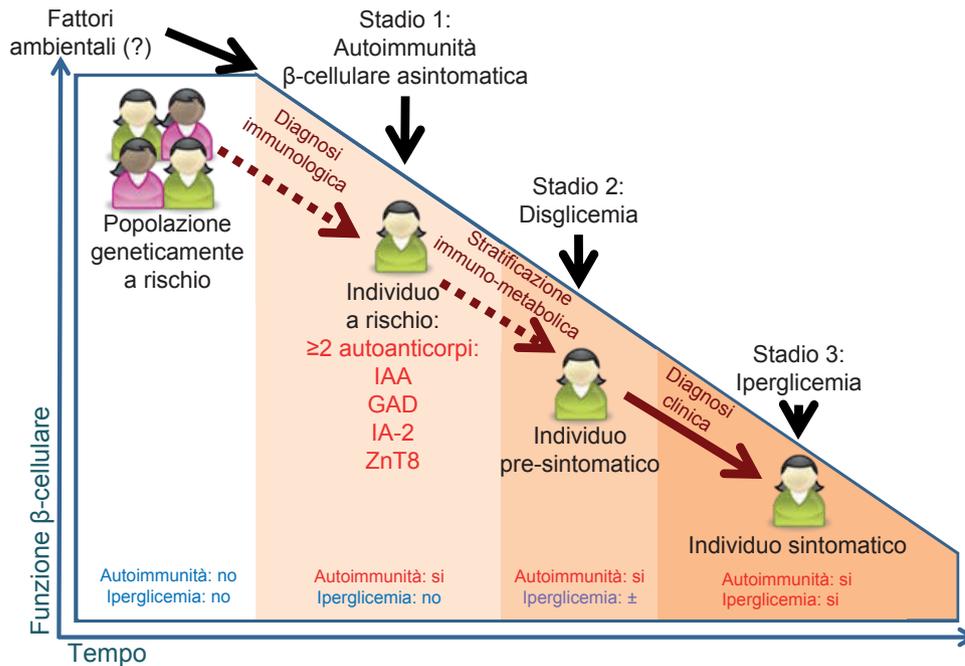
1) Stadio 1: si tratta dello stadio dell'autoimmunità beta cellulare asintomatica, che può essere diagnosticato attraverso la detezione degli autoanticorpi anti-insulina (IAA), anti-decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), anti-antigene 2 insulino-associato (IA-2A), e anti-trasportatore 8 dello zinco (ZnT8A). È la presenza di almeno 2 di questi autoanticorpi che segna un rischio significativo di evoluzione verso la malattia clinica (~50% a 10 anni in presenza di 2 autoanticorpi, e ~85% in presenza di 3 autoanticorpi).

2) Stadio 2: una situazione di disglycemia inizia ad instaurarsi, essa è asintomatica, ma può essere evidenziata con il test di stimolazione della secrezione d'insulina tramite carico orale di glucosio. La glicemia può risultare corretta all'inizio e alla fine dei 120 minuti del test, ma un'iperglicemia può apparire nella fase precoce (30 minuti) del test, essa di solito riflette la perdita della prima fase della secrezione insulinica, che può essere confermata mediante il dosaggio in parallelo del peptide C.

3) Stadio 3: comparsa dell'iperglicemia e del DT1 clinicamente manifesto così come lo incontriamo nella pratica clinica quotidiana.

Questa nuova visione del DT1 non ha un valore semplicemente semantico, in quanto accettare questa stadiazione significa considerare l'individuo con 2 autoanticorpi positivi già "malato", sebbene ancora asintomatico. Il corollario di

**Figura 1** ♦ Una nuova visione del DT1: tre stadi che costituiscono il continuum della malattia



questa diagnosi precoce allo stadio asintomatico è che la tempistica della prevenzione risulta spostata a delle fasi più precoci. In altri termini, ciò che bisogna cercare di prevenire non è l'iperglicemia, ma l'autoimmunità beta cellulare che ne è all'origine. Bisognerebbe allora intervenire ancora prima dell'apparizione degli autoanticorpi, in quanto la loro presenza testimonia già un processo autoimmune in atto. Tuttavia, questo richiede di identificare dei marcatori del rischio di progressione verso l'autoimmunità ancora più precoci degli autoanticorpi.

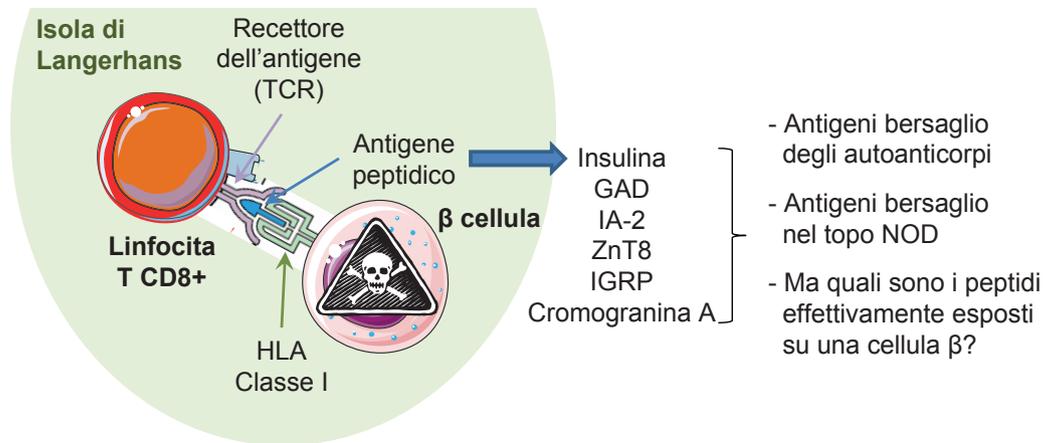
**LA NECESSITÀ DI IDENTIFICARE DEI NUOVI MARCATORI PROGNOSTICI DI EVOLUZIONE LUNGO LE FASI DEL DT1: I LINFOCITI T CD8+**

Gli autoanticorpi, quali biomarcatori di un'autoimmunità beta cellulare già in atto, presentano dei limiti, a questi si aggiunge anche il fatto che essi non hanno un ruolo patogeno diretto (2). Tale ruolo è invece svolto dai linfociti T, in particolare dal sottogruppo dei linfociti T CD8+ citotossici, essi sono infatti gli attori finali della distruzione beta cellulare. Questa distruzione ha luogo perché i linfociti T riconoscono sulla superficie della cellula beta degli antigeni presentati dalle molecole HLA di Classe I sotto forma di frammenti peptidici (Fig. 2). Questo riconoscimento permette non soltanto l'ancoraggio dei linfociti al loro bersaglio, ma anche l'attivazione dei linfociti stessi, che liberano il contenuto di granuli citotossici portando alla lisi beta cellulare.

**CHE COSA RICONOSCONO I LINFOCITI T CD8+ ANTI-CELLULA BETA?**

In altri termini, cosa sappiamo degli antigeni peptidici riconosciuti dai linfociti T sulla superficie della cellula beta? Poco o nulla. Gli antigeni identificati fino a oggi riflettono un approccio estremamente parziale, basato sulle conoscenze che abbiamo degli antigeni bersaglio degli autoanticorpi o degli antigeni riconosciuti dai linfociti T nel modello animale di DT1 più frequentemente utilizzato, il topo NOD. I ricercatori sono andati dunque a verificare se gli stessi antigeni fossero riconosciuti anche dai linfociti T CD8+ umani. Sebbene questa ricerca abbia spesso portato a dei risultati positivi, un approccio più imparziale è reso necessario per poter ottenere una cartografia completa.

**Figura 2** ♦ Il linfocita T CD8+ si ancora alla cellula beta e la distrugge attraverso il riconoscimento di antigeni peptidici presentati dalle molecole HLA di Classe I. Le conoscenze sull'identità degli antigeni riconosciuti sono estremamente limitate e riflettono la strategia attraverso cui tali antigeni sono stati identificati



#### ALLA RICERCA DEGLI ANTIGENI BETA CELLULARI: I SOLITI NOTI MA ANCHE DIVERSE SORPRESE...

La domanda è stata affrontata prendendo delle linee di cellule beta immortalizzate (3-4) o isole pancreatiche umane ottenute da donatori multiorgano, esposte in vitro a citochine che mimano il microambiente infiammatorio del pancreas nella condizione di DT1. Le molecole HLA di Classe I sono state in seguito isolate dalle cellule beta ed i peptidi in esse contenuti sono stati estratti e identificati con le tecniche di spettrometria di massa (5).

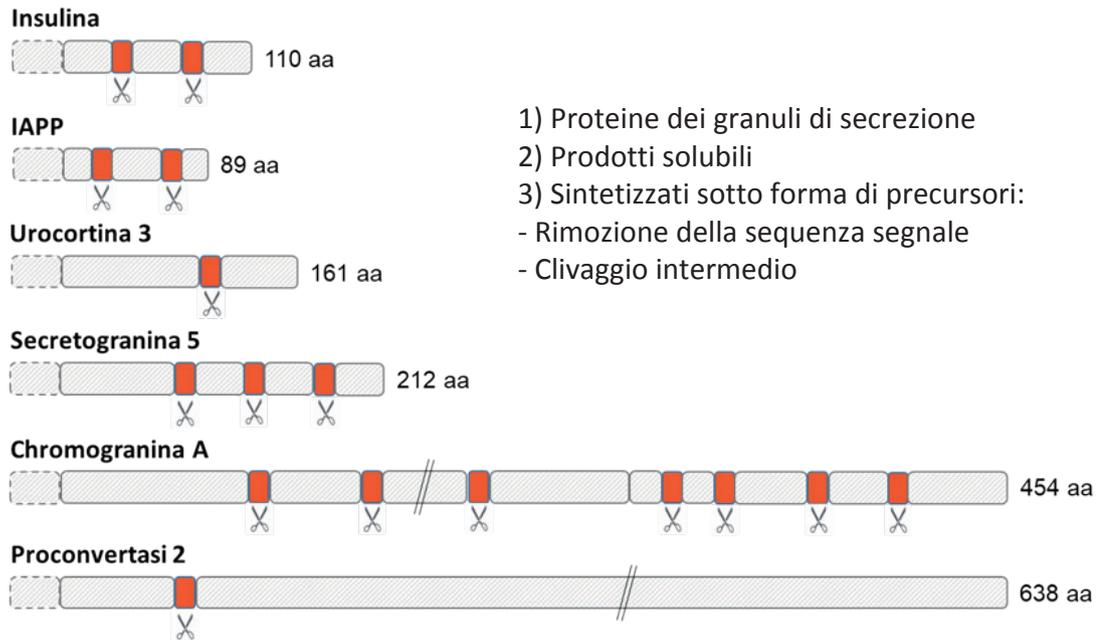
La prima osservazione è che la maggior parte degli antigeni già noti (per esempio insulina, GAD, IA-2 e ZnT8) erano tra i peptidi identificati. In particolare, sono stati identificati tutti gli antigeni peptidici già descritti per l'insulina. Questo ha fornito una conferma della validità dell'approccio scelto.

Secondo, è stata osservata una presenza particolarmente importante di peptidi derivati da proteine normalmente contenute nel granulo di insulina. Circa un terzo di tutti i peptidi osservati derivava da tali proteine. Si è trattato di un'osservazione attesa, vista l'abbondanza di tali proteine nella cellula beta ed il loro rapido ricambio, che le rende particolarmente vulnerabili ad errori di sintesi. Tali proteine erroneamente sintetizzate rappresentano la fonte più importante dei peptidi presentati dalle molecole HLA di Classe I (6).

Terzo, sono stati osservati tutta una serie di peptidi derivati da proteine particolarmente interessanti, come la secretogranina 5, la proconvertasi 2, l'urocortina 3. Si tratta di proteine che hanno caratteristiche in comune con l'insulina (Fig. 3): sono tutte proteine contenute nei granuli di secrezione, sono solubili, sono sintetizzate sotto forma di pre-proteine, in cui la sequenza segnale della proteina nascente è rimossa durante il suo passaggio nel reticolo endoplasmico, subiscono inoltre delle tappe intermedie di clivaggio da parte di enzimi come le proconvertasi per generare i prodotti bio-attivi finali. Le tappe intermedie di clivaggio, oltre a generare i prodotti bio-attivi finali, generano prodotti privi di una funzione biologica propria, ma che potrebbero andare ad alimentare la "disarica" molecolare che è la sorgente principale di peptidi per le molecole HLA di Classe I (6).

Quarto, è stato osservato che alcuni di questi peptidi non avevano la sequenza aminoacidica attesa, ma una variante generata attraverso due meccanismi diversi: uno splicing alternativo dell'RNA messaggero (7) o la fusione di due frammenti peptidici derivati da sequenze non contigue della stessa proteina o di due proteine diverse (8-9). Si tratta dunque di peptidi che potrebbero non essere riconosciuti dai linfociti T come facenti parte del "sé" immunologico, ma piuttosto come componenti estranee al corpo (come per i peptidi virali prodotti da cellule infettate) e, come tali, potenzialmente pericolosi e da distruggere. In altri termini, questi peptidi modificati potrebbero favorire la rottura della tolleranza immunitaria e la reazione autoimmune alla base del DT1.

**Figura 3** ♦ I punti comuni tra l'insulina, bersaglio antigenico chiave della risposta autoimmune, ed i nuovi antigeni identificati



**GLI ANTIGENI PRESENTATI DALLA CELLULA BETA SONO RICONOSCIUTI DAI LINFOCITI T AUTOIMMUNI DEI PAZIENTI DT1?**

Per verificare se gli antigeni peptidici esposti sulla superficie delle cellule beta fossero effettivamente riconosciuti dai linfociti T CD8+ dei pazienti diabetici e di individui sani di controllo, sono state sintetizzate molecole HLA di Classe I ricombinanti, che sono state poi caricate con i peptidi identificati e marcate con una sonda fluorescente. I linfociti che riconoscono questi peptidi sono stati quindi in grado di legare le molecole HLA e mimare *in vitro* l'interazione con le stesse molecole (HLA e peptide) esposte sulla superficie della cellula beta *in vivo*. La sonda fluorescente ha permesso di identificare tali linfociti attraverso le tecniche di citometria di flusso.

Tre importanti osservazioni sono state fatte. La prima è che la frequenza nel sangue circolante dei linfociti T CD8+ che riconoscono questi antigeni peptidici è simile nei pazienti diabetici e nei soggetti sani non-diabetici, tale frequenza si colloca nella maggior parte dei casi tra 1 e 50 cellule per milione di linfociti T CD8+ totali (corrispondente in media ad una cellula per 4 ml di sangue totale). La seconda è che questi linfociti presentavano un fenotipo largamente "naive". In altri termini, essi erano potenzialmente autoimmuni e capaci di riconoscere e distruggere una cellula beta, ma in pratica non avevano avuto occasione di esprimere questo potenziale patogeno in quanto non avevano ancora incontrato il loro antigene bersaglio. La terza è che questi linfociti si trovavano invece a delle densità più elevate nel pancreas di soggetti diabetici rispetto a quello di individui sani. Queste osservazioni riproducono quelle che erano già state descritte in precedenza per altri antigeni beta cellulari già noti (10-11).

Esiste dunque una sorta di autoimmunità "benigna" universale in tutti gli individui. Perché dunque abbiamo bisogno di essere autoimmuni? Ci sono almeno due buone ragioni. La prima è che ogni linfocita presenta un certo potenziale di autoreattività, ed è altamente "promiscuo" nella sua capacità di riconoscere un antigene. Pur essendo autoreattivo, esso è dunque in grado di riconoscere anche degli antigeni esteriori, per esempio derivati da virus. Si stima che ogni linfocita sia in grado di riconoscere fino ad un milione di peptidi differenti (12-13). Mantenere questo potenziale autoimmune è dunque anche un mezzo per difendersi meglio dalle minacce immunitarie esteriori, in quanto eliminare troppi linfociti autoreattivi ci farebbe correre il rischio di creare delle lacune nel repertorio a disposizione per il riconoscimento degli antigeni, compromettendo così le risposte fisiologiche contro gli agenti patogeni. Secondo, quando i

linfociti T incontrano degli agenti infettivi, si attivano e proliferano per montare una risposta immunitaria più vigorosa. Tuttavia, un linfocita T incontra il suo antigene bersaglio soltanto in momenti limitati della vita. Nell'attesa di questo incontro, che può essere letteralmente l'incontro di una vita intera, ha bisogno di sopravvivere, e per farlo ha bisogno di essere stimolato da altri antigeni. In assenza di infezione, i soli antigeni bersagli disponibili per permettere questa sopravvivenza sono quelli del nostro corpo. Essere autoimmuni è dunque il prezzo da pagare per essere meglio protetti rispetto al mondo esteriore.

### **MA SE SIAMO TUTTI AUTOIMMUNI, PERCHÉ ALLORA NON SIAMO TUTTI DIABETICI?**

La domanda chiave è tuttavia perché, se siamo tutti autoimmuni, soltanto pochi individui sviluppano un DT1. Due ipotesi, non mutualmente esclusive, potrebbero spiegare questo paradosso.

La prima è che questo potenziale autoimmune potrebbe in condizioni normali essere tenuto sotto controllo da meccanismi di regolazione, come i linfociti T regolatori, e che questo controllo potrebbe alterarsi nel caso del DT1. In questo senso, il DT1 potrebbe essere causato da una perdita dell'immunoregolazione.

La seconda ipotesi, più provocatoria, è che forse il DT1 è certo una malattia dell'autoimmunità, ma anche della cellula beta, e della sua capacità di rendersi più o meno visibile e vulnerabile ai linfociti T autoreattivi che tutti abbiamo. In questo senso, è interessante notare che le cellule beta incubate nei nostri esperimenti con delle citochine infiammatorie espongono sulla loro superficie un numero più elevato di peptidi, che andava di pari passo con l'aumento dell'espressione delle molecole HLA di Classe I che le presentano. Il microambiente infiammatorio che si crea nel pancreas diabetico potrebbe dunque favorire la vulnerabilità delle cellule beta ai linfociti T, aumentando la possibilità per questi ultimi di riconoscerle e di ancorarsi alla loro membrana. In questo senso, il DT1 potrebbe essere causato da una perdita, da parte dei linfociti T, della "ignoranza immunitaria" nei confronti delle cellule beta.

### **CONCLUSIONI**

Questi studi forniscono una cartografia più completa della "immagine immunitaria" che le cellule beta offrono ai linfociti T, immagine che può favorire la loro distruzione attraverso la presentazione di un numero più elevato di peptidi, alcuni dei quali modificati e dunque non riconosciuti e tollerati come parte del proprio corpo.

Esiste uno stato di autoimmunità benigna universale, e la sua progressione verso un DT1 potrebbe essere favorito da fattori dipendenti dai linfociti T (la perdita dell'immunoregolazione) e dalla cellula beta (la perdita della "ignoranza" immunitaria). Il DT1 è dunque probabilmente una malattia dell'autoimmunità e della cellula beta.

Identificare gli elementi motori chiave della progressione dell'autoimmunità benigna verso il DT1 è dunque il passo successivo prioritario per continuare queste ricerche. Tali elementi dovrebbero fornire i biomarcatori più precoci di predizione del rischio di DT1, ed anche dei formidabili bersagli terapeutici per far ritornare l'autoimmunità beta cellulare verso il suo stato benigno.

I nuovi antigeni identificati offrono comunque delle applicazioni diagnostiche e prognostiche, per misurare lo stato globale di attivazione del sistema immunitario contro la cellula beta, in altri termini la "carica" autoimmune complessiva dell'individuo, in maniera più completa di quanto sia stato finora possibile con gli antigeni già noti. Delle applicazioni terapeutiche sono ugualmente possibili tramite l'incorporazione di questi antigeni in vaccini beta cellulari che possano restaurare la tolleranza immunitaria perduta.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark A, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38: 1964-1974, 2015.

2. Mallone R, Brezar V. To B or Not to B: (Anti)bodies of Evidence on the Crime Scene of Type 1 Diabetes? *Diabetes* 60: 2020-2022, 2011.
3. Ravassard P, Hazhouz Y, Pechberty S, Bricout-Neveu E, Armanet M, Czernichow P, Scharfmann R. A genetically engineered human pancreatic beta cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion. *J Clin Invest* 121: 3589-3597, 2011.
4. Scharfmann R, Pechberty S, Hazhouz Y, von Bulow M, Bricout-Neveu E, Grenier-Godard M, Guez F, Rachdi L, Lohmann M, Czernichow P, Ravassard P. Development of a conditionally immortalized human pancreatic beta cell line. *J Clin Invest* 124: 2087-2098, 2014.
5. Gonzalez-Duque S, Azoury ME, Colli ML, Afonso G, Turatsinze JV, Nigi L, Lalanne AI, Sebastiani G, Carre A, Pinto S, Culina S, Corcos N, Bugliani M, Marchetti P, Armanet M, Diedisheim M, Kyewski B, Steinmetz LM, Buus S, You S, Dubois-Laforgue D, Larger E, Beressi JP, Bruno G, Dotta F, Scharfmann R, Eizirik DL, Verdier Y, Vinh J, Mallone R. Conventional and Neo-antigenic Peptides Presented by beta Cells Are Targeted by Circulating Naive CD8+ T Cells in Type 1 Diabetic and Healthy Donors. *Cell Metab* 28: 946-960 e946, 2018.
6. Anton LC, Yewdell JW. Translating DRiPs: MHC class I immunosurveillance of pathogens and tumors. *J Leukoc Biol* 95: 551-562, 2014.
7. Juan-Mateu J, Villate O, Eizirik DL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Alternative splicing: the new frontier in diabetes research. *Eur J Endocrinol* 174: R225-238, 2016.
8. DeLong T, Wiles TA, Baker RL, Bradley B, Barbour G, Reisdorph R, Armstrong M, Powell RL, Reisdorph N, Kumar N, Elso CM, DeNicola M, Bottino R, Powers AC, Harlan DM, Kent SC, Mannering SI, Haskins K. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science* 351: 711-714, 2016.
9. Liepe J, Marino F, Sidney J, Jeko A, Bunting DE, Sette A, Kloetzel PM, Stumpf MP, Heck AJ, Mishto M. A large fraction of HLA class I ligands are proteasome-generated spliced peptides. *Science* 354: 354-358, 2016.
10. Culina S, Lalanne AI, Afonso G, Cerosaletti K, Pinto S, Sebastiani G, Kuranda K, Nigi L, Eugster A, Osterbye T, Maugein A, McLaren JE, Ladell K, Larger E, Beressi JP, Lissina A, Appay V, Davidson HW, Buus S, Price DA, Kuhn M, Bonifacio E, Battaglia M, Caillat-Zucman S, Dotta F, Scharfmann R, Kyewski B, Mallone R, ImMaDiab Study G. Islet-reactive CD8+ T cell frequencies in the pancreas, but not in blood, distinguish type 1 diabetic patients from healthy donors. *Sci Immunol* 3: eaa04013, 2018.
11. Ehlers MR. Who let the dogs out? The ever-present threat of autoreactive T cells. *Sci Immunol* 3, 2018.
12. Wooldridge L, Ekeruche-Makinde J, van den Berg HA, Skowera A, Miles JJ, Tan MP, Dolton G, Clement M, Llewellyn-Lacey S, Price DA, Peakman M, Sewell AK. A single autoimmune T cell receptor recognizes more than a million different peptides. *J Biol Chem* 287: 1168-1177, 2012.
13. Sewell AK. Why must T cells be cross-reactive? *Nat Rev Immunol* 12: 669-677, 2012.

a cura di Francesco Dotta<sup>1</sup>, Anna Solini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

## Quando il diabete mellito di tipo 2 non basta: un caso di MODY misconosciuto

Carla Maccora<sup>1,2</sup>, Caterina Formichi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Diabetologia, Università degli Studi di Siena; <sup>2</sup>Scuola di specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Siena

Giunge alla nostra osservazione nel mese di Marzo 2015 una donna di 42 anni (peso 56,5 Kg, altezza 169 cm, BMI 19,7 Kg/m<sup>2</sup>) per una valutazione clinico-strumentale per la comparsa da alcuni mesi di sintomatologia caratterizzata da astenia marcata, sudorazione profusa durante la notte e sindrome vertiginosa. Su consiglio del medico di medicina generale, la paziente aveva eseguito due mesi prima la seguente curva glico-insulinemica (OGTT):

Tempo	Glucosio(mg/dl)	Insulina (mU/l)
0	94	4,6
30	159	23,7
60	164	22,5
120	206	38,1
180	165	25,1
240	86	5,6
300	69	4,6

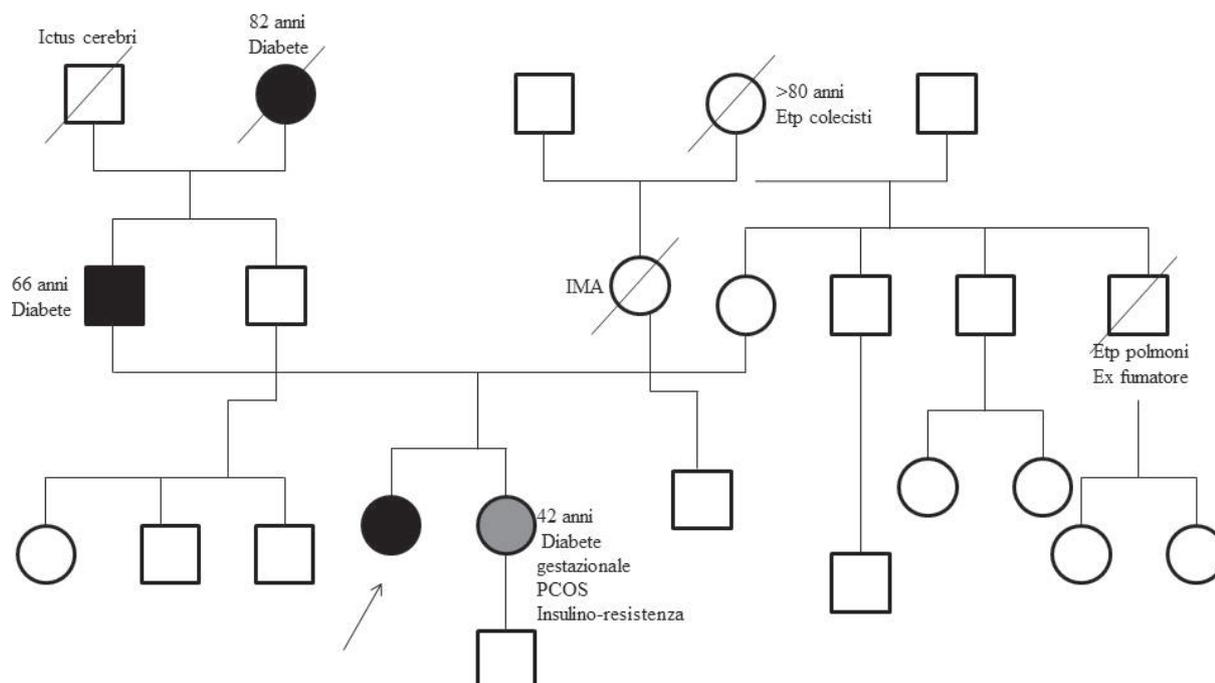
**Anamnesi familiare:** familiarità positiva per diabete mellito di tipo 2.

A completamento diagnostico, venivano consigliati alla paziente i seguenti esami:

- test al glucagone:

Tempo	Glucosio (mg/dl)	C-peptide (ng/ml)
0	77	0,93
6'	77	2,1

- esami ematochimici: lieve ipercolesterolemia, elettroliti e funzione epatica/renale nella norma; glucosio 93 mg/dl, emoglobina glicata 5,1%, albumina urinaria 6 mg/l;
  - funzione tiroidea e pattern anticorpale risultato nella norma;
  - asse ipofisi-surrene (cortisolo e ACTH alle ore 8 e cortisoloria sulle urine delle 24 ore) nei limiti della norma;
  - anticorpi anti-cellule parietali gastriche: negativi; anticorpi anti-surrene: negativi; anticorpi anti IA2: negativi; anticorpi anti-GAD: negativi; anticorpi anti gliadina, anti endomisio e anti transglutaminasi negativi;
  - test di sensibilità per la neuropatia periferica: negativi;
  - valutazione cardiologica: buon compenso emodinamico. Pressione arteriosa ed ECG nei limiti. All'ecocardiogramma, funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata (FE 55%); non valvulopatie di rilievo emodinamico; sezioni destre e PAPS nei limiti;
  - ecografia addome: fegato, pancreas, reni, milza nella norma, senza alterazioni a livello vescicale e annessiale. Non linfadenopatie retroperitoneali ecorilevabili né versamento ascitico;
  - fundus oculi: negativo per retinopatia diabetica.
- Veniva pertanto posta diagnosi di diabete mellito e consigliato schema dietetico da 1900 Kcal suddivise in 6 pasti e

**Figura 1** ♦ Albero genealogico della paziente


nuovo controllo diabetologico portando in visione monitoraggio glicemico a scacchiera a distanza di 8-10 mesi.

### È giusto fermare qui l'iter diagnostico? Possiamo concludere per diabete mellito di tipo 2?

Secondo le indicazioni date dagli Standard Italiani per la cura del diabete (1), è di fondamentale importanza effettuare una diagnosi differenziale tra diabete mellito di tipo 2 ed altre forme di diabete quali ad esempio il diabete mellito di tipo 1 ad insorgenza tardiva (LADA) ed il MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). La prima forma deve essere presa in considerazione nel caso siano presenti uno o più tra le seguenti caratteristiche: età <50 anni; BMI <25 kg/m<sup>2</sup>; anamnesi positiva per malattie autoimmuni, familiarità positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni; necessità di terapia insulinica entro 6-12 mesi dalla diagnosi. Nel sospetto di MODY invece dovrebbero essere presenti le seguenti caratteristiche cliniche:

- Diabete insorto in età <30 anni
- Diabete insorto in età <45 anni in assenza di obesità/insulino-resistenza/sindrome metabolica

- Diabete insorto in età <45 anni in presenza di storia familiare suggestiva per trasmissione autosomica dominante
- Assenza di chetoacidosi
- Assenza di anticorpi verso antigeni pancreatici
- Persistenza di secrezione insulinica residua
- Glicosuria in presenza di valori glicemici <180 mg/dl (HNF1A-MODY)
- Spiccata sensibilità alle sulfoniluree (HNF1A-MODY; HNF4A-MODY)
- Manifestazioni extra-pancreatiche: nefropatia non diabetica, malformazioni renali e genitali, alterazioni dell'enzimogramma epatico (HNF1B-MODY)

Tale forma di diabete è causata da un disordine monogenico relativamente raro (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante e al momento sono stati identificati difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti (delezione, missenso, ecc.), conducono a un'alterazione funzionale della beta-cellula pancreatica. Il database OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) al momento conta 14 diversi sottotipi di MODY di cui 4 rappresentano l'80-90% dei casi (Tab. 1) (2): le mutazioni della GCK (glucochinasi) e del HNF1A/4A (fattore epatocitario nucleare 1 alfa-4 alfa) sono responsabili delle forme di MODY più comuni (3). I criteri dia-

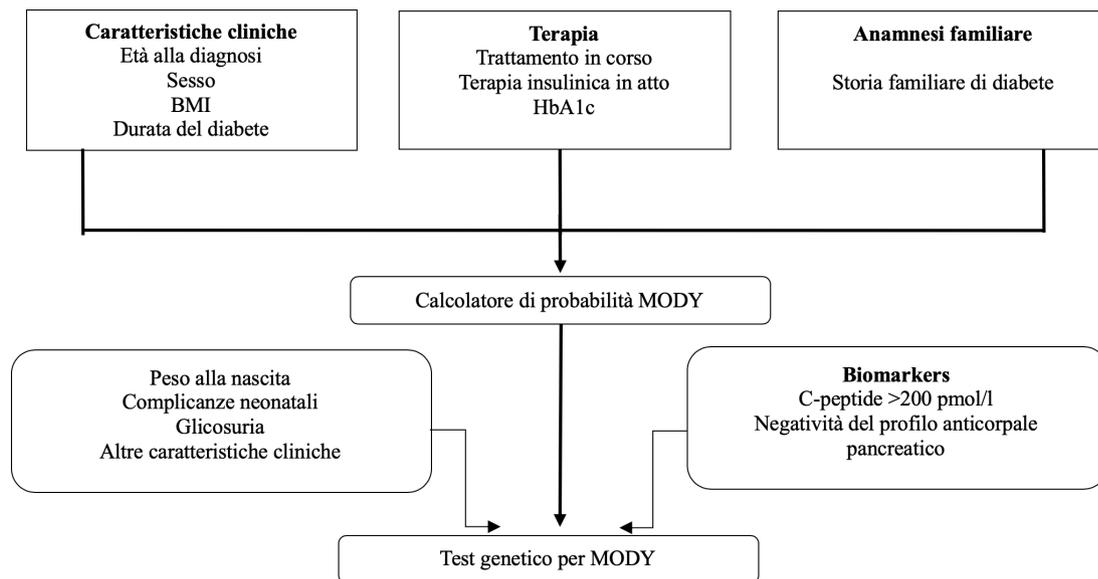
**Tabella 1** ◆ **Caratteristiche riassuntive delle forme MODY (1, 4)**

TIPO DI MODY	DIFETTO GENETICO	PREVALENZA RELATIVA	CARATTERISTICHE CLINICHE	TERAPIA
1	HNF4A	Circa 5%	Iperinsulinemia neonatale e ipoglicemia associata con macrosomia, diabete gestazionale, ipocolesterolemia, marcata sensibilità alle sulfaniluree	Sulfaniluree
2	GCK	20-70%	Lieve iperglicemia a digiuno, spesso asintomatica, diabete gestazionale, basso peso alla nascita	Dieta
3	HNF1A	20-70%	Diminuita soglia plasmatica renale al glucosio, marcata sensibilità alle sulfaniluree	Sulfaniluree
4	IPF1 o PDX	<1%	Agenesia pancreatica	Dieta o insulina
5	HNF1B	Circa 5%	Anormalità ed insufficienza renale in giovane età, diabete spesso diagnosticato più tardi, ipomagnesemia, iperuricemia, atrofia o parziale agenesia pancreatica, disfunzione del pancreas esocrino, alterazione enzimi epatici, anomalie genitali	Insulina
6	NEUROD1	Molto raro	Anomalie pancreatiche	Antidiabetici orali o insulina
7	KLF II	Molto raro	Lesioni maligne del pancreas	Antidiabetici orali o insulina
8	CEL	Molto raro	Disfunzione pancreas esocrino	Insulina o antidiabetici orali o dieta
9	PAX4	Molto raro	Disfunzione beta-cellulare, possibile chetoacidosi	Insulina o antidiabetici orali o dieta
10	INS	Molto raro	Diabete neonatale	Insulina o antidiabetici orali o dieta
11	BLK	Molto raro	Difetto di secrezione insulinica, sovrappeso	Insulina o antidiabetici orali o dieta
12	ABCC8	Molto raro	Diabete neonatale, risposta terapeutica alle sulfaniluree	Antidiabetici orali
13	KCNJ II	Molto raro	Diabete neonatale, risposta terapeutica alle sulfaniluree	Insulina o antidiabetici orali o dieta

gnostici sopra elencati però riescono ad identificare solo il 48% dei casi di MODY e quindi non possono essere considerati sufficientemente sensibili per essere utilizzati da soli nella pratica clinica.

I dati sulla prevalenza delle forme monogeniche di diabete risultano tuttavia sottostimati: infatti, una percentuale ancora predominante e variabile tra l'80 e il 95% dei casi di MODY rimane ancora misconosciuta (5), dal momento che i quadri fenotipici, in grado di far nascere il sospetto diagnostico, possono presentare diverse forme sfumate e sovrapponibili ad altre forme di diabete (età di insorgenza, BMI, anamnesi familiare di diabe-

te, livelli di HbA<sub>1c</sub>, trattamento farmacologico) (3, 6-7) o possono essere causati da geni ancora sconosciuti o che non vengono indagati routinariamente in quanto particolarmente rari per i quali il costo dell'indagine genetica non sembra giustificato. Il next-generation sequencing (NGS) ha permesso un netto miglioramento nell'analisi genetica dal momento che ha permesso di testare tutti i geni coinvolti nel diabete monogenico in un solo e unico pannello, più velocemente e in maniera più efficiente (3). Una volta posto il sospetto clinico di MODY sarà di fondamentale importanza una valutazione genetica del paziente e anche l'eventuale screening dei familiari. La

**Figura 2** ◆ Diagnosi di MODY (3)


programmazione dei test genetici deve comunque essere preceduta da un'attenta valutazione clinica tramite anche l'utilizzo di calcolatori standardizzati di probabilità ed esami di più semplice effettuazione e meno costosi, ma che permettono di formulare il sospetto clinico (OGTT, anticorpi verso antigeni pancreatici, C-peptide) e dalla ricerca di manifestazioni peculiari extra-pancreatiche (Fig. 2).

### ...tornando alla nostra paziente

Veniva consigliata alla nostra paziente una valutazione genetica per sospetto MODY. In relazione al quadro clinico è stata avviata l'analisi di un pannello di geni correlati a tale patologia che ha evidenziato una variante del gene *BLK* [variante c.211 G>A (p.Arg71Thr)], in condizione di eterozigosi, numerose varianti di probabile significato clinico e cinque varianti con significato clinico in via di definizione nei geni *CILP2*, *NOTCH2*, *PTPRD*, *PAM* (tali varianti hanno una frequenza <1% nella popolazione generale). Per una migliore interpretazione dell'esito dell'analisi effettuata, è stata effettuata analisi di segregazione nei genitori della paziente: la variante a carico del gene *BLK* è risultata presente nel campione paterno, in cui sono state riscontrate anche le varianti a carico dei geni *NOTCH2*, *PTPRD* e *PAM*. Nel campione materno è stata riscontrata la presenza di entrambe le varianti a

carico del gene *CILP2* presenti anche nella figlia: è possibile ipotizzare che tali varianti non siano coinvolte nella eziologia del diabete dal momento che la madre non presentava tale patologia.

Come indicato nella tabella 1, le mutazioni a carico del gene della tirosino-chinasi dei linfociti B (*BLK*) possono provocare la forma MODY 11. Tale gene codifica per una tirosino-chinasi della famiglia *SRC* dei proto-oncogeni, che è presente in molti tessuti, quali ghiandole salivari, follicoli piliferi, cellule del Leydig e beta-cellule pancreatiche (8) e risulta essere quindi un modulatore della sintesi e secrezione di insulina attivandone fattori di trascrizione chiave (9-10). *BLK* gioca inoltre un ruolo significativo nella timo-poiesi nelle cellule T immature (4). Cinque mutazioni rare sul locus del gene *BLK*, compresa solo una variante missenso p.A71T, sono state identificate in tre famiglie con MODY: quattro mutazioni sono state localizzate in regioni non codificanti (alla fine della regione non codificante 3' non tradotta o fuori dal gene) e solamente una mutazione missenso (p.A71T) è stata localizzata a livello del 4 esone di *BLK*. Tale variante ha una bassa frequenza in Europa ed è stato evidenziato che l'over-espressione di *BLK* in linee cellulari di beta-cellule MIN6 (linea cellulare tipo B altamente differenziata) comporta un aumento del contenuto insulinico e della secrezione insulinica in risposta al glucosio: tali azioni risultano essere ridotte in caso di mutazione *BLK*-p.A71T (9).

In uno studio pubblicato su *Diabetologia* da Bonnefond et al. (9), nel campione analizzato non venivano riscontrate mutazioni missenso di BLK nei pazienti MODY. La mutazione BLK p.A71T era presente in 52 pazienti euglicemici e non MODY, ponendo il sospetto di una maggior rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 in pazienti con questa mutazione e affetti da obesità (9). Non è noto il motivo per cui una percentuale di pazienti resta normoglicemica: la spiegazione potrebbe essere data da una mutazione con una penetranza ed espressione variabili, aspetti tipici delle patologie monogeniche come sono i MODY, o anche dagli aspetti “diabetogeni” ambientali quali il BMI e il sovrappeso, che si traducono in insulino-resistenza (8).

Sui MODY, quindi, è possibile concludere quanto sia importanti la diagnosi di forme rare di diabete monogenico, in modo particolare nelle popolazioni pediatriche. A sottolineare questo aspetto possiamo ricordare lo studio pubblicato su *Diabetes Care* (10) nel 2016 da Shepherd et al. in cui veniva dimostrata l'importanza di affiancare agli aspetti clinici anche biomarkers quali il pattern anticorpale (GAD e IA2), il rapporto tra C-peptide urinario e creatinina e lo studio genetico per aiutare a distinguere pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dalle altre forme monogeniche di questa patologia. Dallo studio emergeva che il 2,5% dei pazienti valutati aveva una forma monogenica di diabete, che nella maggior parte dei casi non avrebbe richiesto terapia insulinica, mentre circa il 50% dei pazienti pediatrici con questa forma di diabete ancora non ha ricevuto una diagnosi genetica, con un ritardo nella diagnosi anche di 9,3 anni.

L'approccio migliore in queste forme di diabete è quindi la combinazione sistematica di criteri clinici e laboratoristici con un miglior inquadramento diagnostico in oltre il 99% dei pazienti, dal momento che l'identificazione della giusta eziologia e patogenesi del diabete monogenico ha in molti casi migliorato la gestione dei pazienti. Infatti, in molti paesi sono stati introdotti programmi di screening per tutti i bambini con diagnosi di diabete mellito prima dei 6 mesi di età (2). Una maggiore attenzione alle forme di diabete monogenico ha permesso di avere maggiore chiarezza sull'eterogeneità dell'eziologia del diabete mellito di tipo 2, con un overlap sempre maggiore: ad esempio, se da un lato mutazioni severe dei geni responsabili della secrezione insulinica glucosio-dipendente o del signalling insulinico a livello del muscolo o del tessuto adiposo possono portare a quadri compatibili

con forme MODY o di diabete neonatale o di lipodistrofie, dall'altro lato forme di diabete mellito di tipo 2 caratterizzate da minima riduzione della secrezione insulinica, con scarsa progressione verso le complicanze croniche e insulino-resistenza possono essere causate da mutazioni meno severe di tali geni. In quest'ottica quindi dovrebbe essere opportuno inquadrare il diabete di tipo 2 e le forme monogeniche come estremi di un panorama di differenti varianti fenotipiche piuttosto che come entità completamente separate, in cui riveste un ruolo centrale la medicina di precisione (2-3).

#### BIBLIOGRAFIA

1. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2018.
2. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nature Reviews, Endocrinology* 12(7): 394-406, 2016.
3. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60(5): 769-777, 2017.
4. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, Masoodi SR. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Frontiers in Endocrinology* 17, May 2018.
5. Kleinberger JW, Pollin T. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab rep ec*; 15(12): 110, 2015.
6. Maltoni G, Zucchini S, Scipione M, Mantovani V, Sardi S, Cicognani A. Onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in two patients with maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Pediatr Diabetes* 13(2): 208-212, 2012.
7. Maltoni G, Zucchini S, Martini AL, Marasco E, Mantovani V, Pession A. Clinical heterogeneity in the same generation of siblings with GCK/MODY 2. *Diabetes Res Clin Pract*. Epub 2014 Nov 13.
8. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, El Khattabi I, Kim SH, Marselli L, Rich SS, Krolewski AS, Bonner-Weir S, Sharma A, Sale M, Mychaleckyj JC, Kulkarni RN, Doria A. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Aug 25; 106(34): 14460-5.
9. Bonnefond A, Yengo L, Philippe J, Dechaume A, Ezzidi I, Vaillant E, Gjesing AP, Andersson EA, Czernichow S, Hercberg S, Hadjadj S, Charpentier G, Lantieri O, Balkau

- B, Marre M, Pedersen O, Hansen T, Froguel P, Vaxillaire M. Reassessment of the putative role of BLK-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes. *Diabetologia* 56(3): 492-496, 2013.
10. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, Oram RA, Knight B, Hyde C, Cox J, Mallam K, Moudiotis C, Smith R, Fraser B, Robertson S, Greene S, Ellard S, Pearson ER, Hattersley AT, on behalf of the UNITED Team. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care* 39(11): 1879-1888, 2016.

## Congresso interassociativo AMD-SID Regione Veneto 24 novembre 2018, Padova

### Obiettivo diabete

#### **FGM IN REAL LIFE: IMPATTO SU CONTROLLO METABOLICO, SODDISFAZIONE PER IL TRATTAMENTO E PAURA DELLE IPOGLICEMIE**

Amato AML, Boscarì F, Vallone V, Uliana A, Zonta E, Cavallin F, Avogaro A, Bruttomesso D

*Divisione di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova*

**Introduzione.** La Regione Veneto ha recentemente regolamentato l'utilizzo come sostitutivo dell'autocontrollo glicemico capillare del flash glucose monitoring (FGM), una nuova tecnologia per misurare il glucosio interstiziale. **Scopo.** Valutare l'uso a medio-lungo termine nella "vita reale" di FGM sul controllo metabolico (HbA<sub>1c</sub> e frequenza di ipoglicemie), sulla paura dell'ipoglicemia e sulla soddisfazione per il trattamento in soggetti affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT<sub>1</sub>). **Materiali e Metodi.** 114 soggetti con DMT<sub>1</sub> con indicazione all'uso di FGM sono stati arruolati nello studio. Tutti al tempo 0 sono stati educati all'uso corretto del device e dopo 14 giorni sottoposti a visita di controllo per verificare l'adeguato utilizzo del sensore e la comparsa di eventuali avversi. Al tempo 0-3-6 mesi è stata misurata l'HbA<sub>1c</sub> e la frequenza di ipoglicemia e valutata, tramite questionari specifici, la paura per l'ipoglicemia (Hypoglycaemia Fear Survey-II (HFS-II) e la soddisfazione per il trattamento (Diabetes treatment satisfaction questionnaire, DTSQ). **Risultati.** 39 pazienti [età 43 anni (IQR 33-58) e durata di malattia

21 anni (IQR 10-30)], hanno finora completato 6 mesi di studio. Con FGM l'HbA<sub>1c</sub> si è ridotta significativamente nei 23 pazienti con valori di glicata al baseline  $\geq 7.5\%$  mentre non si è modificata negli altri. Il numero di valori di glucosio  $< 70$  mg/dl rilevati dal sensore si è ridotta significativamente nel tempo ( $p < 0.0001$ ) e la riduzione correleva con la percentuale di utilizzo del sensore. Nell'arco dei 6 mesi la paura per l'ipoglicemia si è ridotta significativamente mentre non è variata la soddisfazione per il trattamento. Non è stato rilevato alcun evento avverso. **Conclusioni.** In adulti con DMT<sub>1</sub> l'uso di FGM nella vita reale ha determinato una riduzione della HbA<sub>1c</sub> solo nei pazienti con peggior controllo glicemico iniziale, mentre si è associato ad una riduzione del numero di ipoglicemie e della paura per l'ipoglicemia.

#### **DEFINIZIONE DI UN PTDA PER IL PIEDE DIABETICO CON VALENZA PROVINCIALE NELLA ULSS5 POLESANA**

Bordon P, Lisato G, Manunta R, Mollo F

*UOSD Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione, Dipartimento Specialistico, Ospedale di Rovigo*

**Introduzione e Scopi.** Il piede diabetico rappresenta una tra le più gravi complicanze del diabete mellito. Questa problematica è una fonte di grande sofferenza e di costi per il paziente e pone un notevole onere finanziario per

l'assistenza sanitaria e la società in genere. È documentato che il successo degli sforzi volti a prevenire e curare le complicanze del piede dipendono da una squadra ben organizzata, che utilizza un approccio in cui l'ulcera è vista come un segno di malattia che coinvolge più organi e che integra le varie discipline coinvolte. **Materiali e Metodi.** Nell'ultimo anno abbiamo costituito un gruppo di lavoro coinvolgendo i colleghi delle varie specialità (chirurghi vascolari, ortopedici, dermatologi, emodinamisti, radiologi, specialisti in malattie infettive, fisioterapia e terapia antalgica) allo scopo di ottimizzare le procedure di lavoro e di contatto tra le varie unità operative. **Risultati.** Il lavoro svolto sta portando alla definizione di un PTDA aziendale che permetterà di definire meglio i ruoli delle varie unità operative e di velocizzare le procedure di collegamento portando ad un miglioramento della cura del paziente ma anche ad un'ottimizzazione dei tempi e conseguentemente dei costi. **Conclusioni.** Anche se il PTDA non è ancora operativo in tutti i suoi dettagli, nell'ultimo periodo abbiamo già registrato un miglioramento nell'efficacia della cura e della prevenzione delle lesioni.

#### “TI PRESCRIVO UN’APP...”. UNA ESPERIENZA DI TELEMEDICINA NELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Clementi S<sup>1</sup>, Nicolao I<sup>1</sup>, EM Piras<sup>2</sup>, Miele F<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Team Infermieristico Diabetologico, Centro Diabetologico, Ospedale S. Chiara, Trento; <sup>2</sup>Fondazione Bruno Kessler, Trento

**Introduzione e Scopi.** La gravidanza nelle donne in trattamento insulinico intensivo rappresenta un momento di grande impegno poiché mantenere uno stretto controllo glicemico influenza gli outcome materno/fetali. Un contesto oro-geografico variegato comporta per i sanitari la sfida di garantire a tutte le pazienti omogeneità di trattamento. **Materiali e Metodi.** Nel 2015 nella Provincia Autonoma di Trento è stato condotto un trial clinico che ha valutato l'utilizzo di TreC Diabete, una piattaforma elettronica finalizzata al supporto nella gestione della malattia. Essa è un sistema composto da un diario elettronico per i pazienti e un “cruscotto” per i sanitari, accessibile via web, dove visualizzare i dati inseriti e da cui interagire con le pazienti. La valutazione della sperimentazione è stata condotta attraverso interviste qualitative alle pazienti e con il team diabetologico. **Risul-**

**tati.** Le pazienti hanno trovato supporto nelle decisioni riguardo stili di vita, terapia e rinforzo del self-care in una fase delicata della vita, sentendosi sotto controllo costante dal personale dedicato per una maggiore sicurezza e tranquillità. Per i sanitari, l'analisi quotidiana dei profili delle pazienti ha consentito di rendere maggiormente brevi e focalizzate le visite in reparto. La creazione di policy (risposta ai messaggi entro 48/72 ore) ha permesso di collocare l'attività di comunicazione con le pazienti in momenti di minor carico di lavoro e ha dimostrato che la creazione di nuovi canali di comunicazione ha evitato un flusso incontrollato di accessi. **Conclusioni.** L'infermiere diabetologico formato interagisce a distanza con i pazienti diventando elemento fondamentale di supporto nel self-management fornito in fase di educazione strutturata.

#### PDTA CARDIOMETABOLICO E SCREENING DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE: ESPERIENZA DEL SERVIZIO DI DIABETOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA ULSS 8 BERICA DISTRETTO OVEST

Costa S<sup>1</sup>, Dovigo P<sup>2</sup>, Romanello G<sup>1</sup>, Tommasi C<sup>1</sup>, Maroso A<sup>3</sup>, Bilato C<sup>2</sup>, Lombardi S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOSD Diabetologia e Endocrinologia Territoriale ULSS 8 Berica Distretto Ovest; <sup>2</sup>UOC Cardiologia Arzignano ULSS 8 Berica; <sup>3</sup>Servizio di Controllo di Gestione ULSS 8 Berica

**Introduzione e Scopi.** Nel paziente diabetico le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità. Le dimensioni del problema richiedono un approccio sia di tipo preventivo, attraverso uno stretto controllo dei fattori di rischio, che una diagnosi precoce. **Materiali e Metodi.** Abbiamo individuato i pazienti da sottoporre a screening secondo le indicazioni della consensus del 2010 “Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico” che considera lo score calcolato con UKPDS engine e la presenza di microangiopatia e macroangiopatia in distretti extracoronarici. Ai pazienti selezionati dal diabetologo venivano programmate visita cardiologica ed ecocardiografia presso l'ambulatorio cardiologico dedicato. **Risultati.** Da Settembre 2016 a Maggio 2018 sono stati valutati 194 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (86,5%), età 63,97±8,43 anni, durata di malattia 15,48±9,77 anni. L'intervento cardiologico è stato rivolto sia alle modifiche

delle terapie antiipertensiva, ipolipemizzante e antiaggregante piastrinica (modificate rispettivamente nel 52%, 37% e 10% dei pazienti) che allo studio con esami funzionali di secondo livello (prevalentemente test da sforzo), richiesti per il 75% dei pazienti. 104 pazienti (73,8%) hanno completato gli accertamenti (17,7% non ha eseguito il test programmato, per 8,5% non sono disponibili i dati). Di questi, 7 pazienti (6,7%) avevano ECG da sforzo positivo e hanno eseguito ulteriori esami. Un paziente ha rifiutato di eseguire ecostress, 5 sono stati sottoposti a coronarografia (uno ha rifiutato l'esame): per 3 è stata ottimizzata la terapia medica, uno è stato sottoposto a rivascolarizzazione percutanea e uno è in attesa di quella chirurgica. **Conclusioni.** Dalla nostra esperienza è emerso che pochi pazienti sono risultati positivi ai test funzionali (dato inferiore rispetto agli studi in letteratura), per cui è auspicabile individuare dei sottogruppi ad alto rischio che possano realmente beneficiare dello screening. È invece indispensabile un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolari, obiettivo che va perseguito e condiviso tra cardiologi e diabetologi.

#### **UN ANNO DI FLASH: COME SVILUPPARE LE ISTANTANEE IN PANORAMICA. IMPORTANZA DELLA COLLABORAZIONE INFERMIERE-PAZIENTE-MEDICO NELLA CORRETTA GESTIONE DEL LIBRE**

Filippi A, Frison V, Dotto S, Cecchin V, Pegoraro M, Cappellato S, Tessarollo L, Coracina A, Bettio M, Concolato C, Abascià F, Taffarello G, Mason L, Simioni N

*Servizi di Diabetologia di Cittadella e Camposampiero, Medicina Generale di Cittadella (PD). Ospedali di Cittadella e Camposampiero*

**Introduzione.** A partire dal 1/8/2017 nei Servizi di Diabetologia di Cittadella e Camposampiero è stato sviluppato un percorso per l'avvio all'applicazione e la verifica all'adeguato utilizzo del Flash glucose Monitoring Libre (FGM). **Obiettivi.** Verificare l'impatto del dispositivo sul controllo metabolico in termini di variazioni di glicemia media, HbA<sub>1c</sub>, tempo speso nel target 70-180 mg/dl, <70 mg/dl, >180 mg/dl. Valutazione della verifica o meno dell'ipoglicemia e dell'accuratezza dello strumento nel range dell'ipo e dell'iperglicemia. **Metodi.** L'equipe infermieristica applica il sensore e fornisce indicazioni su: numero di scansioni giornaliere, verifica del dato del sensore con stick glicemici, utilizzo delle frecce di dire-

zione per la prevenzione di ipoglicemie/correzione delle iperglicemie, compilazione di una scheda con annotazione dei dati misurati con il lettore versus stick capillare, della terapia insulinica e del diario alimentare nei 14 giorni del sensore di prova. Visita di controllo a 2-3 settimane dall'applicazione con download e analisi dei dati: rilascio del piano di cura ai pazienti idonei, e programmazione del follow-up. **Risultati.** Sono stati applicati 164 FGM, con un tasso di drop-out del 15%, principalmente legati all'inaccuratezza dello strumento o al discomfort provato dai pazienti. È in corso l'analisi statistica sugli items suindicati. **Conclusioni.** Il FGM è un presidio valido per motivare ed educare il paziente ad un controllo più attento. I pazienti generalmente disattendono la raccomandazione di controllare la glicemia con stick capillare quando sono nel range dell'ipoglicemia e la ipercorreggono con conseguente successiva iperglicemia. La compilazione di una scheda ad hoc nel periodo di sensore di prova, ha permesso di integrare la mole dei dati real life mostrati dal sensore con quelli degli stick capillari, aumentando la percentuale di decisioni corrette prese in risposta al valore glicemico e la consapevolezza della necessità di verifica del dato nel range dell'ipoglicemia.

#### **DISFUNZIONE ATRIALE SINISTRA IN SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 1 MISURATA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE TRACKING**

Fossà I<sup>1</sup>, Costola G<sup>2</sup>, Demattè C<sup>2</sup>, Bergamini C<sup>2</sup>, Trombetta M<sup>1</sup>, Zoppini G<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; <sup>2</sup>Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona*

**Background.** L'atrio sinistro (AS), ha un ruolo fondamentale nel riempimento e nella funzione ventricolare. L'influenza negativa del diabete mellito tipo 2 sul rimodellamento atriale sinistro e sul valore prognostico che questo assume è ampiamente riconosciuta. Al contrario, l'impatto del diabete mellito tipo 1 su alterazioni a carico dell'AS è stato molto meno indagato. L'ecocardiografia speckle tracking è una tecnica relativamente recente che consente di misurare, tramite analisi strain il grado di deformazione miocardica globale e regionale. **Metodi.** In

questo studio, 41 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 che non presentano complicanze correlate alla malattia diabetica né patologie cardiovascolari, e 23 soggetti di controllo, sono stati sottoposti ad ecocardiografia speckle tracking per valutare la funzione cardiaca. **Risultati.** Il valore di *peak atrial longitudinal strain*, che definisce il grado di deformazione longitudinale dell'AS al termine della fase di riempimento atriale, è risultato significativamente ridotto ( $47.3\% \pm 9.2\%$  vs.  $58.4\% \pm 13.3\%$ ,  $p=0.001$ ) nei diabetici tipo 1 rispetto ai controlli. Al contrario il valore di *peak atrial contraction strain*, il quale identifica il grado di deformazione che si manifesta subito prima della fase attiva di contrazione atriale non è risultato significativamente differente tra i due gruppi ( $14.6\% \pm 5\%$  vs.  $16\% \pm 5.4\%$ ,  $p=0.367$ ). Inoltre, nessuna differenza è emersa dal confronto dello strain globale del ventricolo sinistro tra i due gruppi. **Conclusioni.** I risultati ottenuti con il nostro studio indicano la presenza, in giovani pazienti affetti da diabete tipo 1 senza patologie cardiovascolari, di alterazioni precoci a carico della funzione atriale sinistra. Questi dati sembrano suggerire la presenza di un rimodellamento precoce dell'AS in tale popolazione.

### COME CAMBIA L'EDUCAZIONE TERAPEUTICA ALLA GESTIONE DEL DIABETE NELL'ERA DEI SENSORI GLICEMICI: L'ESPERIENZA DI ROVIGO

Lisato G, Bordon P, Manunta R, Mollo F

UOSD Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione Dipartimento Specialistico Ospedale di Rovigo

**Introduzione.** In base alla delibera n 488 del 14/4/2017 della Regione Veneto il sistema di monitoraggio glicemico Flash (FGM) è stato reso prescrivibile per tutte le persone con diabete tipo 1 (T1DM), per le donne con diabete pregravidico e per alcune categorie di pazienti con diabete tipo 2 (T2DM). Inoltre con delibera n. 222 del 6/3/2018 il Centro di Rovigo è risultato centro di riferimento anche per i sistemi CGM limitatamente ai pazienti affetti da diabete tipo 1. Pertanto, era prevedibile un netto aumento dei pazienti che avrebbero avuto accesso a queste due tecnologie innovative per il monitoraggio continuo della glicemia. Il nostro obiettivo è stato quello di cercare di pianificare l'accesso dei pazienti per la prescrizione e l'educazione alla corretta gestione del FGM in primis e per il futuro del CGM attraverso un percorso tracciabile,

individuando spazi e personale dedicato. **Materiali e Metodi.** Abbiamo quindi condotto una indagine osservazionale reclutando i pazienti dopo un primo incontro introduttivo e un secondo incontro a gruppi mirato all'utilizzo del dispositivo FGM. Il totale di pazienti reclutati è stato di 62, il percorso di reclutamento ha seguito le linee guida regionali contenute nel DRGV n. 547 del 28/4/2017. La raccolta dati è avvenuta nel periodo da Settembre 2017-Giugno 2018 tramite la compilazione di un questionario anonimo, dopo il periodo di prova di 14 gg del sensore glicemico. L'analisi dei dati è stata effettuata mediante statistica descrittiva e l'utilizzo di software per i calcoli in Excel. **Risultati.** Possiamo concludere che nei 14 giorni di utilizzo del sensore il miglioramento del profilo glicemico è dipeso soprattutto dal numero di misurazioni effettuate e dal numero di boli extra di insulina eseguite. **Conclusioni.** L'esperienza ci ha confermato il ruolo dell'educazione terapeutica nella corretta gestione delle nuove tecnologie fruibili in ambito diabetologico. Si rende necessario sia per il FGM che per il CGM un approccio educativo mirato. Inoltre sarà necessario creare algoritmi da fornire ai pazienti per gestire la terapia insulinica sulla base dei dati provenienti dal FGM.

### RELAZIONE TRA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD), DANNO OSSEO E MARKERS SIERICI DI TURNOVER OSSEO IN DONNE AFFETTE DA DIABETE MELLITO TIPO 2

Mantovani A, Sani E, Rigolon R, Sandri D, Turino T, Bonora E, Targher G

Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

**Background.** Attualmente non esistono dati relativi ad una possibile associazione della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) con la presenza di osteopenia/osteoporosi e con i livelli circolanti di alcuni markers di turnover osseo in donne italiane affette da diabete mellito tipo 2. **Materiali e Metodi.** Sono state reclutate consecutivamente 77 donne in post-menopausa affette da diabete tipo 2, che afferivano regolarmente presso il Servizio di Diabetologia dell'AOUI di Verona nel periodo compreso tra Ottobre e Dicembre 2017. La diagnosi di NAFLD e delle sue forme più avanzate è stata formulata mediante eco-

grafia ed elastografia epatica (Fibroscan) e dopo esclusione delle cause note di epatopatia cronica. In tutte le pazienti sono stati effettuati dosaggi sierici di vitamina D [25(OH)D] e di alcuni markers indiretti di turnover osseo (sclerostina, periostina, dickkopf-related protein-1 [DKK-1], telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 [CTX], propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1 [P1NP] e receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand [RANKL]) ed è stata inoltre eseguita una densitometria a raggi X con tecnica Dual Energy (DEXA) a livello della colonna lombare e del femore per misurare la BMD. **Risultati.** Delle 77 donne incluse nello studio, 62 avevano la NAFLD. Fra queste, 52 pazienti avevano una NAFLD senza fibrosi epatica, mentre le restanti 10 pazienti avevano una NAFLD con fibrosi clinicamente significativa (“stiffness” epatica  $\geq 7$  kPa). I livelli circolanti di 25(OH)D ( $22.2 \pm 8.1$  vs.  $32.9 \pm 13.4$  vs.  $32.2 \pm 8.9$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) erano ridotti nelle pazienti con NAFLD e fibrosi significativa rispetto a quelli osservati nelle pazienti con e senza NAFLD, benché le prime avessero una maggiore supplementazione orale con vitamina D. Inoltre, le pazienti con NAFLD e fibrosi epatica significativa avevano livelli più bassi di DKK-1 ( $27.4 \pm 18.6$  vs.  $49.0 \pm 22.4$  vs.  $41.4 \pm 19.7$  pmol/l,  $p < 0.05$ ), RANKL ( $0.04 \pm 0.03$  vs.  $0.08 \pm 0.06$  vs.  $0.10 \pm 0.06$  pmol/l,  $p < 0.05$ ), sCTX ( $0.16 \pm 0.09$  vs.  $0.29 \pm 0.17$  vs.  $0.38 \pm 0.28$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) e livelli più elevati di sclerostina ( $50.8 \pm 13.3$  vs.  $36.1 \pm 11.9$  vs.  $44.9 \pm 17.6$  pmol/l,  $p < 0.05$ ); la maggior parte di tali differenze rimanevano significative anche dopo aggiustamento per alcune possibili variabili confondenti, quali età, resistenza insulinica (stimata mediante HOMA-IR score) e livelli circolanti di 25(OH)D. Al contrario, i livelli di periostina e P1NP non differivano tra i tre gruppi. Analogamente, non vi era alcuna differenza significativa nei valori di BMD (colonna e femore), né nella prevalenza di osteopenia ed osteoporosi tra i tre gruppi. **Conclusioni.** I risultati di questo studio indicano che donne in post-menopausa affette da diabete mellito tipo 2 con NAFLD e fibrosi epatica clinicamente significativa hanno più bassi livelli circolanti di 25(OH)D ed un precoce e ridotto turnover osseo, documentato dai ridotti livelli di DKK-1, RANKL e sCTX rispetto alle pazienti con NAFLD senza fibrosi e quelle senza NAFLD. Seppur in presenza di valori di BMD ancora nei limiti di norma, la presenza di un ridotto turnover osseo può riflettere l'esistenza di una precoce alterazione qualitativa del tessuto scheletrico.

## CONDIZIONE METABOLICA “IGT LIKE” IN BAMBINI OBESI NGT: RUOLO DELLA MORFOLOGIA DEL PROFILO GLICEMICO

Olivieri F<sup>1</sup>, Zusi C<sup>1</sup>, Morandi A<sup>1</sup>, Corradi M<sup>1</sup>, Boselli ML<sup>2</sup>, Fornari E<sup>1</sup>, Bonadonna R<sup>3</sup>, Maffei C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Università degli Studi di Verona; <sup>2</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università degli Studi di Verona; <sup>3</sup>Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università e Azienda Ospedaliera di Parma

**Introduzione e Scopi.** Il diabete di tipo 2 in bambini e adolescenti obesi rappresenta un problema di sanità pubblica emergente. L'obiettivo dello studio è stato valutare l'utilità della morfologia del profilo glicemico dopo OGTT nell'identificare soggetti normotolleranti al glucosio (NGT) ad alto rischio metabolico, definibili come “IGT-like”. **Materiali e Metodi.** 706 bambini/adolescenti obesi ( $M=371$ ) non diabetici sono stati sottoposti ad OGTT-2h. Sono stati calcolati parametri derivati di secrezione insulinica e di sensibilità insulinica (SI). In un sottogruppo di 69 soggetti è stata eseguita OGTT modificata per stimare funzione  $\beta$ -cellulare ( $\beta$ CF) e clearance dell'insulina attraverso modello matematico. La popolazione è stata classificata in base alla morfologia del profilo glicemico dopo OGTT (monofasico e bifasico) e alla glicemia a 2 ore (2hPG) ( $< 100$ ,  $100-119$ ,  $120-139$ ,  $140-200$  mg/dL). Test t di Student e ANOVA per confronti tra gruppi. Modello lineare generalizzato per studio associazioni tra morfologia profilo glicemico e parametri derivati di  $\beta$ CF e SI. **Risultati.** Oral disposition index (oDI) e Matsuda index sono risultati significativamente inferiori nei soggetti con profilo monofasico rispetto a quelli con profilo bifasico ( $P$  globale  $< 0.04$ ). SI,  $\beta$ CF e clearance dell'insulina hanno mostrato un trend significativo di riduzione ( $P$  globale  $< 0.005$ ) con l'aumentare della 2hPG. Nella categoria di soggetti NGT con 2hPG compresa tra 120 e 139 mg/dL, quelli con profilo bifasico hanno mostrato oDI e Matsuda index significativamente più elevati dei soggetti IGT ( $P$  globale  $< 0.015$ ), mentre i soggetti con profilo monofasico non hanno mostrato differenze con gli IGT e possono quindi essere definiti “IGT-like”. **Conclusioni.** L'impiego clinico dell'analisi del profilo glicemico dopo OGTT è utile nei bambini e adolescenti obesi NGT per individuare i giovani “IGT-like”, a maggior rischio glucometabolico,

che possono quindi beneficiare dei programmi di intervento e prevenzione attualmente offerti ai soggetti IGT.

### SEGNI PRECOCI DI DANNO NEUROLOGICO IDENTIFICATI CON MICROSCOPIA CORNEALE CONFOCALE IN ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1: RISULTATI PRELIMINARI

Piona C<sup>1</sup>, Cozzini T<sup>2</sup>, Merz T<sup>2</sup>, Bonetto J<sup>2</sup>, Costantini S<sup>1</sup>, Marigliano M<sup>1</sup>, Pedrotti E<sup>2</sup>, Marchini G<sup>2</sup>, Maffei C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; <sup>2</sup>U.O.C. di Oculistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

**Introduzione e Scopi.** La microscopia confocale corneale (CCM), tecnica di valutazione morfometrica delle piccole fibre corneali, è in grado di identificare segni precoci di neuropatia diabetica (ND) in adulti con diabete di tipo 1 (DMT1). Ad oggi, gli studi tesi a valutare segni subclinici di danno neurologico in età evolutiva sono limitati. Scopi di questo studio sono: a) identificare eventuali alterazioni morfologiche delle piccole fibre corneali in adolescenti con DMT1; b) indagare il ruolo di noti fattori di rischio per complicanze diabetiche nello sviluppo di queste alterazioni. **Materiali e Metodi.** Settanta adolescenti (37M/33F) con età media (DS) di 17,1 anni (2,5), durata media di DMT1 di 9 anni (3,7) e HbA1c media di 7,9% (0,7) sono stati sottoposti a CCM. *Corneal Nerve Fiber Length* (CNFL) e altri parametri morfologici [*Nerve Fiber Density* (CNFD), *Nerve Branch Density* (CNBD), *Nerve Fiber Total Branch Density* (CTBD) e *Corneal Nerve Fibre Fractal Dimension* (CNFrD)] sono stati misurati utilizzando l'analisi automatica delle immagini del plesso nervoso corneale. I valori di HbA1c, pressione arteriosa (PA), profilo lipidico e rapporto albuminuria/creatinuria (ACR) sono stati analizzati. **Risultati.** CNFL è associato a durata del diabete ( $r=-0,251$ ;  $p=0,035$ ), HbA1c media ( $r=-0,275$ ;  $p=0,024$ ) e % del tempo di malattia trascorso con livelli di HbA1c subottimali (% tempo con HbA1c >7,5%,  $r=-0,261$ ;  $p=0,033$ ), con correlazioni analoghe per CNFD, CNBD, CTBD, CNFrD. Nessuno dei parametri misurati è associato significativamente a profilo lipidico, BMI Z-score, PA e ACR. L'analisi di regressione multipla ha evidenziato l'HbA1c media ( $\beta=-0,271$ ;  $p=0,028$ ) quale unica variabile indipendente che contribuisce a spiegare la variabilità interindividuale del CNFL

con esclusione di sesso, età e durata del diabete dal modello finale. **Conclusioni.** La CCM identifica alterazioni morfologiche precoci delle fibre nervose corneali in una popolazione di adolescenti con DMT1. CNFL e gli altri parametri morfologici sono risultati essere maggiormente alterati nei soggetti con maggiore durata di malattia e peggior controllo glicometabolico.

### ASSOCIAZIONE TRA RIDUZIONE DEI VALORI DI FILTRATO GLOMERULARE STIMATO E RISCHIO DI DIFETTI DI CONDUZIONE CARDIACA IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2

Rigolon R, Mantovani A, Falceri A, Sandri D, Turino T, Bonora E, Targher G

Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

**Obiettivo.** Valutare l'associazione tra ridotto filtrato glomerulare stimato (eGFR) o aumentata albuminuria e rischio di difetti di conduzione cardiaca in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. **Materiali e Metodi.** Abbiamo esaminato un campione di 923 pazienti affetti da diabete tipo 2, dimessi dalla Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'AOUI di Verona nel periodo compreso tra 2007 e 2014. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ECG standard. L'eGFR è stato stimato mediante l'equazione dello studio Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), mentre l'albuminuria è stata misurata con metodo immuno-nefelometrico su un campione di urine del mattino. Risultati. Dei 923 diabetici tipo 2 inclusi nello studio, 253 (27,4%) pazienti avevano almeno un difetto di conduzione cardiaca all'ECG (definito come presenza di almeno un difetto tra blocco atrio-ventricolare di 1° grado, blocco atrio-ventricolare di 2° grado, blocco atrio-ventricolare di 3° grado, blocco di branca sinistra, blocco di branca destra, emiblocco anteriore sinistro ed emiblocco posteriore sinistro). La prevalenza dei pazienti con eGFR<sub>CKD-EPI</sub> <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, eGFR<sub>CKD-EPI</sub> 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con elevata albuminuria (rapporto tra albumina/creatinina urinaria ≥30 mg/g) era rispettivamente di 7,0%, 29,4% e 41,3%. Dopo aggiustamento statistico per i fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, variabili correlate alla malattia diabetica ed altri possibili fattori confondenti, vi era una significa-

tiva associazione tra la riduzione progressiva dei valori di  $eGFR_{CKD-EPI}$  ed il rischio di difetti di conduzione cardiaca all'ECG (adjusted odds ratio [OR] di 2,05 [95% CI 1.2-3.5], 2.85 [95% CI 1.6-5.1] e 3.62 [95% CI 1.6-8.1] rispettivamente per  $eGFR_{CKD-EPI}$  di 60-89, 30-59 e <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Al contrario, i valori di albuminuria non si associavano in maniera indipendente ad un aumentato rischio di difetti di conduzione cardiaca (adjusted OR 1.09, 95% CI 0.7-1.6).

**Conclusioni.** I risultati di questo studio dimostrano che la riduzione progressiva di  $eGFR$  si associa indipendentemente ad un aumentato rischio di difetti di conduzione cardiaca in pazienti ospedalizzati con diabete mellito tipo 2.

#### LA TRANSIZIONE DEL GIOVANE AFFETTO DA DIABETE MELLITO TIPO 1 DAL SERVIZIO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA AL CENTRO DELL'ADULTO: UN PERCORSO POSSIBILE?

Rinaldi E<sup>1</sup>, Pasquini S<sup>1</sup>, Da Prato G<sup>1</sup>, Fossà I<sup>1</sup>, Santi L<sup>1</sup>, Sabion A<sup>2</sup>, Maffei C<sup>2</sup>, Bonora E<sup>1</sup>, Trombetta M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; <sup>2</sup>UOC Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

La transizione (T) dal servizio di diabetologia pediatrica (SDP) al servizio di cura dell'adulto (CAD) rappresenta un passaggio critico nei giovani pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (DM1) per l'elevato rischio di abbandono del sistema di cure. Presso il CAD dell'AOUI di Verona, dal 2009 è attivo un ambulatorio dedicato alla T in collaborazione con il SDP. Ad oggi, 220 pazienti (M/F 110/110) affetti da DM1 (media $\pm$ DS: età alla T 25.2 $\pm$ 6.45 anni, durata di malattia 15.0 $\pm$ 7.4 anni, HbA1c 8.4% $\pm$ 1.32, BMI 24.0 $\pm$ 3.6 kg/m<sup>2</sup>) sono afferiti presso il CAD attraverso un programma condiviso con il SDP. La maggior parte dei pazienti al momento della T non presentava retinopatia (69.61%), nefropatia (95.9%), né neuropatia cardioautonomica (CAN: 79%). Nel 21% erano invece presenti segni di CAN precoce. Il grado di compenso glicemico era tendenzialmente migliore nei pazienti con età maggiore alla T (HbA1c 8.9% vs 8.2%,  $p=0.047$ ) e nei ragazzi rispetto alle ragazze (HbA1c 8.2% vs 8.6%,  $p=0.11$ ). Queste ultime presentavano una frequenza maggiore sia di disturbi del comportamento alimentare (11.9% vs 0.9%) che di ansia/depressione (6.4%

vs 5.5%) ( $p<0.001$ ). Dopo 9 anni dalla T la maggior parte dei pazienti (80%) afferisce regolarmente al CAD e, tra coloro che non si sono più presentati al centro, il 74% ha abbandonato il sistema di cure, mentre il 26% si è trasferito altrove per motivi di studio/lavoro. Nel corso del follow-up si è osservata una riduzione significativa del valore di HbA1c a 3 ( $\Delta$ HbA1c 0-3 anni: -0.26%), 5 ( $\Delta$ HbA1c 0-5 anni: -0.31%) e 9 anni ( $\Delta$ HbA1c 0-9anni: -0.46%) ( $p=0.004$ ). In analisi di regressione, il genere femminile ( $\beta_{std}=0.14$   $p=0.04$ ), un più basso livello di istruzione ( $\beta_{std}=-0.192$ ,  $p=0.004$ ) e un profilo psicologico più fragile ( $\beta_{std}=0.21$ ,  $p<0.01$ ) sono risultati associati al valore di HbA1c alla T. La presenza di un profilo psicologico più fragile è risultato anche associato ad un rischio più elevato di abbandono del sistema di cura (OR 1.35 [1.02-1.80],  $p=0.04$ ). La presenza di un percorso di cura condiviso fra SDP e CAD ha fatto emergere la presenza di alcune criticità alla T che dovrebbero essere tenute in considerazione per gestire con maggiore consapevolezza questa delicata fase di passaggio al fine di ottenere un miglior controllo metabolico e ridurre l'abbandono del sistema di cure.

#### EFFETTO DELLA PROGRAMMAZIONE DI GRAVIDANZA SUGLI OUTCOMES MATERNI E NEONATALI IN DONNE CON DIABETE DI TIPO 1 IN TERAPIA CON SISTEMA DI INFUSIONE CONTINUA DI INSULINA PER VIA SOTTOCUTANEA

Vallone V<sup>1</sup>, Galasso S<sup>1</sup>, Vania E<sup>1</sup>, Amato AML<sup>1</sup>, Uliana A<sup>1</sup>, Boscarì F<sup>1</sup>, Mourou L<sup>2</sup>, Renard E<sup>2</sup>, Avogaro A<sup>1</sup>, Bruttomesso D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Italia; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Lapeyronie University Hospital, France

**Introduzione e Scopo.** La gravidanza nei soggetti con diabete di tipo 1 (T1D) è ancora associata ad un aumentato rischio di complicanze nonostante il miglioramento delle cure mediche. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto della programmazione di gravidanza sugli outcomes fetali e materni in donne con diabete di tipo 1 trattate con sistema di infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) prima della gravidanza.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo valutato retrospettivamente gli outcomes in 99 donne che hanno partorito tra il 2002 e il 2017 e afferenti per la cura al Dipartimento di

Endocrinologia, Diabete e Nutrizione dell'Ospedale Universitario Lapeyronie (Francia) o alla Divisione di Malattie del metabolismo dell'Università di Padova (Italia). **Risultati.** Le gravidanze programmate sono state 73 (73.7%). Nelle gravidanze programmate i livelli di HbA<sub>1c</sub> sono risultati significativamente più bassi prima e durante l'intera gravidanza ( $p < 0.01$ ). La programmazione di gravidanza ha ridotto il rischio, aggiustato per età, di parto pretermine (RR=0.69 [0.50; 0.98]  $p < 0.05$ ). La riduzione del rischio si è confermata anche dopo aggiustamento per età materna al di sopra dei 40 anni, ipertensione o preeclampsia, che erano stati identificati come fattori confondenti. Livelli più alti di HbA<sub>1c</sub> al primo, secondo e terzo trimestre si associavano con parto pretermine (rispettivamente RR=2.5 [1.13; 5.6], RR=3.63 [1.30; 10.1] e RR=3.96 [1.61; 9.756];  $p < 0.05$ ). I nati pretermine sono stati ricoverati in unità di terapia intensiva con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai nati a termine (40% vs 13.2%  $p < 0.05$ ). **Conclusioni.** La programmazione di gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1 trattate con CSII è risultata associata ad un miglior controllo glicemico durante la gravidanza e ad una significativa riduzione di parto pretermine.

#### **GESTIONE CLINICA NEL PAZIENTE ANZIANO INSULINO-TRATTATO IN RESIDENZA PROTETTA (CASA DI RIPOSO/RSA): PROPOSTA DI PROGETTO INNOVATIVO ULSS 4 VENETO ORIENTALE**

Zanon MS, Coletti I, Vinci C

*Medici diabetologi presso l'Unità Operativa Semplice Dipartimentale AULSS 4 Veneto Orientale*

**Introduzione.** La gestione terapeutica del paziente diabetico anziano in trattamento insulinico, residente in casa di riposo o RSA, rappresenta una condizione particolare in quanto necessita di modifiche terapeutiche frequenti. L'utilizzo del telemonitoraggio con download dei dati in remoto potrebbe fornire un importante aiuto per la gestione del paziente fragile evitando la sua mobilitazione dalla struttura di residenza. **Obiettivi.** Monitorare i dati glicemici del paziente attraverso piattaforma web e utilizzarli per ridurre quadri di scompenso iperglicemico/iperosmolare e/o frequenti ipoglicemie legati alla gestione insulinica. Valutare la riduzione del numero di accessi al CAD e la riduzione dei costi legati al trasporto

dei pazienti. **Materiali.** Si prevede l'utilizzo di un glucometro personale per ogni paziente, un cavo per lo scarico dati, un PC connesso ad Internet per l'accesso alla piattaforma web. Il personale coinvolto è rappresentato dal team diabetologico, dagli infermieri e dai medici della struttura. Si stima un impegno orario di circa 1 ora/sett. per entrambe le strutture coinvolte. **Metodo.** Il personale infermieristico della struttura effettua il monitoraggio glicemico strutturato personalizzato e presiede allo scarico dati con frequenza settimanale. Una volta effettuato lo scarico, invia una richiesta di visualizzazione del dato tramite mail aziendale al team del servizio diabetologico entro 48 ore (72 nel weekend) che predisponde l'invio tramite mail del referto cartaceo. Sono state identificate 4 case di riposo presenti sul territorio, selezionati 8pz/struttura insulino-trattati su un totale di 850pz. Vengono valutati i profili glicemici con frequenza settimanale, calcolati gli indici di variabilità glicemica LBG1, HBG1. **Conclusioni.** Tale procedura consente di ridurre gli errori legati alla trascrizione dei dati. È previsto inoltre il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> all'inizio e dopo 3 mesi di osservazione. Sarà valutato il numero di accessi al CAD nel periodo corrispondente dell'anno precedente e la riduzione del costo per i trasporti dei pazienti verso il servizio. Tale progettualità si inserisce nel programma di continuità assistenziale prevista dal PDTA regionale garantendo la continuità terapeutica/assistenziale altrimenti gestita in maniera frammentaria.

#### **RELAZIONE FRA APLOTIPI DI G6PC2, FUNZIONE BETA-CELLULARE E LIVELLI DI GLICEMIA PLASMATICA NEI SOGGETTI AFFETTI DA DM2 NEODIAGNOSTICATO (VNDS)**

Zusi C<sup>1</sup>, Trombetta M<sup>1</sup>, Bonetti S<sup>1</sup>, Boselli ML<sup>1</sup>, Bonora E<sup>1</sup>, Bonadonna RC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università degli Studi di Verona; <sup>2</sup>Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma

**Premesse e Obiettivo.** G6PC2 è un regolatore chiave dell'omeostasi del glucosio, è espresso a livello delle isole pancreatiche, ma la sua funzione non è ancora stata completamente chiarita. Obiettivo dello studio è stato valutare l'associazione fra variabilità genetica di G6PC2, funzione beta cellulare ( $\beta F$ ) e profilo metabolico, in 794

soggetti affetti da DM2 neodiagnosticato (VNDS). **Materiale e Metodi.** In tutti i soggetti: 1. sono state stimate sensibilità insulinica (SI), controllo derivativo (DC) e proporzionale (PC) della  $\beta F$  attraverso clamp euglicemico iperinsulinemico e OGTT di 5h; 2. sono stati misurati i principali parametri metabolici; 3. sono stati genotipizzati 5 tagSNP (rs853770, rs483109, rs12475700, rs13387347, rs560887) selezionati per coprire il 97% della variabilità genetica di G6PC2. L'analisi di associazione genotipo/fenotipo è stata eseguita mediante il programma Plink. **Risultati.** Tre dei 5 SNP analizzati sono risultati associati a  $\beta F$ : l'allele meno frequente di rs13387347 (A) è risultato associato ad un migliore DC ( $p=0.03$ ), mentre l'allele meno frequente di rs483109 (G) ad un migliore PC ( $p=0.045$ ); l'al-

lele più frequente di rs560887 (G) è risultato associato non solo ad una migliore  $\beta F$  in termini di DC e PC ( $p=0.035$  e  $p=0.018$ ), ma anche a ridotti livelli plasmatici di 2hPG ( $p=0.033$ ). L'analisi degli aplotipi condotta su questi 3 SNP ha evidenziato che l'aplotipo AGA (frequenza 21.5%), era associato ad una ridotta  $\beta F$  sia come DC che come PC ( $p=0.03$  e  $p=0.01$ ), mentre l'aplotipo GAG (frequenza 21.6%) era associato a miglior PC della  $\beta F$  ( $p=0.04$ ) e a più bassi livelli plasmatici di 2hPG ( $p=0.045$ ). **Conclusioni.** In soggetti Italiani affetti da DM2 neodiagnosticato sono stati evidenziati due aplotipi di G6PC2 che influenzano in maniera opposta la  $\beta F$ . Questi dati potrebbero essere utili nel definire con maggiore chiarezza la storia naturale e l'approccio terapeutico in questi soggetti.

## Congresso Regionale Intersocietario SID-AMD Regione Toscana 30 novembre-1 dicembre 2018, Grosseto

### Nodi e intrecci di una rete: evidenze ed esperienze a confronto

#### **MAGNESEMIA, DIABETE MELLITO E SINDROME CORONARICA ACUTA**

Arvia C, Ripoli A

Fondazione Toscana Gabriele Monasterio/CNR Regione Toscana, Pisa

Diversi studi hanno riportato un'associazione tra ipomagnesemia coronaropatia, DM2 e rischio aritmico. In questo studio è stata rilevata la magnesemia al momento del ricovero in 96 pazienti diabetici e 98 pazienti non diabetici ricoverati per infarto miocardico. È stata riscontrata differenza significativa tra i diabetici e non diabetici per la distribuzione delle magnesemie inferiori alla norma ( $p=0.001$ ). Nel 19,8 % dei soggetti con diabete sono state riscontrate alterazioni di magnesemia al di sotto del range di normalità, mentre nei soggetti non diabetici ipomagnesemia è stata riscontrata solo nel 4,1 % dei soggetti esaminati. Nel sottogruppo dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 sono state studiate le correlazioni tra i valori di magnesemia e quelli di glicemia e di emoglobina glicata; i risultati hanno evidenziato una debole relazione ( $R=0.235$ ,  $p=0.071$ ) e nessuna relazione staticamente significativa ( $R=-0.086$ ,  $p=0.813$ ) rispettivamente nel caso della glicemia e nel caso della glicata. Significativa differenza statistica è stata invece rilevata quando i soggetti con diabete sono stati differenziati in base alla terapia; i valori di magnesemia sono risultati significativamente

più bassi nei soggetti in terapia insulinica ( $1.765 \pm 0.327$  vs  $2.037 \pm 0.272$ ,  $p=0.003$ ).

In questo studio in corso di sindrome coronarica acuta è stata rilevata nei soggetti con diabete maggiore frequenza di ipomagnesemia rispetto ai soggetti non diabetici. Dato importante è stato il riscontro magnesemia significativamente più bassa nei soggetti diabetici in terapia insulinica. Questi risultati rafforzano l'importanza di valutare attentamente questo elettrolita nei diabetici, soprattutto se in trattamento insulinico e in corso di sindrome coronarica anche con lo scopo di prevenire eventi aritmici.

#### **DIABETE E GRAVIDANZA: IL PERCORSO CONDIVISO**

Bigiarini M<sup>1</sup>, Baggione C<sup>1</sup>, Nasto R<sup>2</sup>, Del Carlo P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche SOC Diabetologia USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; <sup>2</sup>Dipartimento Materno Fetale UO Ostetricia USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

Cos'è cambiato negli anni negli ambulatori di diabetologia nel trattamento del diabete gestazionale?

Con l'adozione dei criteri diagnostici IADPG e con il graduale innalzamento dell'età media delle donne che iniziano una gravidanza, le gravidanze che ci troviamo a seguire sono aumentate e non raramente gravate da problematiche metaboliche plurime e criticità. Il percorso

che è stato messo a punto presso l'Ospedale San Giovanni di Dio di Firenze sposta il lavoro del diabetologo negli ambulatori di Patologia Ostetrica. La gestante con diagnosi di DMG accede personalmente all'Ospedale con la richiesta di visita per diabete in gravidanza e viene accolta dal personale infermieristico di diabetologia: vengono fornite indicazioni sul significato della diagnosi e rilasciati due appuntamenti: valutazione dietetica e prima visita per DMG.

La paziente viene quindi educata all'autocontrollo glicemico e sensibilizzata al mantenimento dei valori glicemici di riferimento per la gravidanza. Nel corso del primo appuntamento le gestanti vengono riunite presso gli ambulatori di patologia ostetrica per un breve incontro di gruppo svolto in co-presenza da diabetologo e ginecologo, per spiegare significato e rischi materno fetali del diabete in gravidanza ed illustrare il percorso assistenziale. Quindi la paziente viene valutata individualmente, e, sulla base dei dati ecobiometrici e del compenso glicometabolico si programmano i controlli successivi.

Le visite di controllo, diabetologica e ostetrica, vengono svolte separatamente dagli specialisti, ma nella stessa mattina negli ambulatori di Ostetricia e in stanze contigue.

Questa condivisione degli spazi giova alla collaborazione reciproca, allo scambio di informazioni e pareri, all'approfondimento di casi particolari, oltre che alla gratificazione degli operatori.

#### **SCREENING DI POPOLAZIONE ED INQUADRAMENTO DI PERSONE AD ALTO RISCHIO METABOLICO PRESSO LA COMUNITÀ CINESE DI PRATO**

Cadirni A, Lamanna C, Guizzotti S, Calabrese M  
SOS *Diabetologia* USL Toscana Centro, sede Prato

Da Gennaio 2018 è stato avviato il progetto di screening sulla popolazione cinese residente a Prato, al fine di valutare la prevalenza del diabete ed individuare un percorso di cura maggiormente accessibile. Le valutazioni sono state effettuate direttamente all'interno del quartiere cinese e con la collaborazione di mediatrici culturali dell'associazione cinese. Questo ha reso possibile una partecipazione significativa da parte della popolazione cinese al progetto.

I soggetti sottoposti allo screening, da parte di infermiere dedicato, sono stati infatti 974, in circa 4 mesi, il 38% dei quali di sesso maschile ed il 62% di sesso femminile, di età media di  $47 \pm 10$  aa.

Di questi sono risultati normoglicemici il 49%, disglicemici il 37%, affetti da diabete mellito di tipo 2 neodiagnosticato il 3,7%, con diabete noto il 7,7%, mentre il 2,9% non ha concluso lo screening.

Sono stati sottoposti alla valutazione clinica diabetologica 105 soggetti di età compresa tra i 20 ed i 79 anni: 48 di sesso maschile e 57 di sesso femminile. Tutti i pazienti con neodiagnosi di diabete sono stati sottoposti a visita medica specialistica e counselling nutrizionale. A completamento diagnostico sono stati prescritti esami di laboratorio ed impostato terapie ipoglicemizzanti personalizzate. Per quanto riguarda la valutazione dei soggetti con diabete già noto, alcuni di questi sono risultati essere già in carico presso la diabetologia, altri in gestione del medico di medicina generale ed altri ancora, la maggioranza, privi di percorso assistenziale definito. I soggetti disglicemici, sono stati educati alla prevenzione, attraverso consigli alimentari e suggerimenti riguardanti l'attività fisica e sono stati invitati a proseguire le indagini diagnostiche attraverso gli esami di laboratorio.

Qualora fossero evidenziate dallo screening anche alterazioni della pressione arteriosa o dei lipidi è stata inserita terapia specifica.

Le visite di follow-up sono state cadenzate sulla base delle esigenze dei soggetti e questo ha permesso di agevolare le difficoltà relative soprattutto agli impegni lavorativi.

Nonostante la manifestata attenzione, soprattutto al primo controllo, legata anche alla preoccupazione relativa allo stato di salute, talvolta ai controlli successivi si è manifestata scarsa aderenza alla terapia, senza motivazioni concrete. In alcuni casi è stato comunque possibile interagire con il medico di medicina generale che ha provveduto a richiedere gli esami consigliati.

Le criticità maggiori riscontrate durante l'attività sono state l'indisponibilità a proseguire il percorso di cura attraverso l'accesso alla diabetologia e di conseguenza la scarsa possibilità di effettuare i completamenti diagnostici necessari per lo screening delle complicanze oltre che, per un numero cospicuo di persone, la assenza di iscrizione al SSN.

## TERAPIA FOTODINAMICA ANTIMICROBICA NELLE ULCERE DIABETICHE INFETTE: STUDIO PRELIMINARE MULTICENTRICO

Caliri M<sup>1</sup>, Scatena A<sup>2</sup>, Landi L<sup>1</sup>, Ricci L<sup>2</sup>, Mannucci E<sup>1</sup>, Monami M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diabetologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze;

<sup>2</sup>Diabetologia - Ospedale San Donato, Arezzo; <sup>3</sup>Clinic for Endocrinology, Diabetology and Geriatric Medicine, Klinikum Stuttgart - Krankenhaus Bad Cannstatt, Stoccarda, Germany

**Obiettivo.** L'aumento di resistenze dei batteri agli antibiotici e la frequente co-morbilità dei pazienti rendono problematico il trattamento delle infezioni del piede diabetico. In questo contesto la terapia fotodinamica può essere un utile strumento per trattare le ulcere infette. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'effetto di ripetute applicazioni di derivati di phthalocyanine (RLPo68) sulla carica batterica e sul processo di guarigione. **Metodi.** La presente analisi è stata eseguita su pazienti con ulcere clinicamente infette che sono stati trattati con RLPo68. È stato raccolto un campione per coltura microbiologica alla prima visita prima e immediatamente dopo l'applicazione di RLPo68 sulla superficie dell'ulcera e l'area è stata illuminata per 8 minuti con luce rossa. L'intera procedura è stata ripetuta tre volte a settimana in due centri (Firenze e Arezzo: Campione A) e due volte a settimana nel terzo centro (Stoccarda, Germania: Campione B). **Risultati.** Il campione A e B erano composto da 55 e 9 pazienti rispettivamente. Nel campione A, la carica batterica è diminuita significativamente dopo ogni singolo trattamento, e il beneficio persiste per 2 settimane. Effetti simili al primo trattamento sono stati osservati nel campione B.

Sia nel campione A che B l'area dell'ulcera mostrava una significativa riduzione durante il follow-up anche in pazienti con ulcere infette da Gram- o con esposizione ossea. **Conclusioni.** RLPo68 sembra essere una promettente procedura topica per la gestione delle ulcere infette del piede diabetico.

## LO SCREENING PRECOCE DEL DIABETE GESTAZIONALE NON SI ASSOCIA A BENEFICI MATERNO-FETALI IMMEDIATI

De Gennaro G<sup>1</sup>, Bianchi C<sup>1</sup>, Romano M<sup>2</sup>, Aragona M<sup>1</sup>, Battini L<sup>2</sup>, Del Prato S<sup>1</sup>, Bertolotto A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Diabetologia; <sup>2</sup>U.O. Ginecologia e Ostetricia; Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Dal 2011 le Linee Guida Italiane raccomandano lo screening precoce del diabete gestazionale (GDM) nelle donne ad alto rischio. Tuttavia non sono disponibili dati sugli outcome materni e fetali di tale approccio. Obiettivo dello studio è stato valutare se lo screening precoce del GDM possa migliorare alcuni di questi outcome.

Sono state prese in esame 298 donne (età media 34.6±5.1 anni; BMI pregravidico 30.2±6.1 Kg/m<sup>2</sup>; 30.7% con pregresso GDM; 62.7% obese e 14.6% con alterata glicemia a digiuno al I trimestre di gravidanza) afferite presso il Servizio di Diabetologia dell'Ospedale di Pisa per lo screening di GDM tra Gennaio 2013 e Dicembre 2016.

Il 52% delle donne ad alto rischio ha correttamente eseguito lo screening precoce a 16-18 settimane di gravidanza, mentre il restante 48% ha eseguito solo lo screening tardivo (24-27 settimane gestazionali). La prevalenza di GDM era pari a 62%. Nelle donne che hanno eseguito screening precoce il GDM è stato diagnosticato nel 92.5% dei casi all'epoca della prima valutazione e nel 36.6% alla seconda valutazione. La prevalenza di GDM nelle donne che hanno eseguito solo lo screening tardivo era 64.4%. Non si osservavano differenze nella prevalenza di parto operativo, taglio cesareo, parto pre-termine, epoca gestazionale, macrosomia, peso neonatale, Ponderal Index e Large-for-Gestational-Age fra le donne con diagnosi precoce o tardiva di GDM o normo-tolleranti (NGT). L'incremento ponderale in gravidanza era significativamente più contenuto nelle donne con GDM (sia precoce che tardivo) rispetto alle NGT (9.7±5.1 e 10.6±5.3 vs. 13.1±5.2 Kg; p=0.01). Le donne con diagnosi precoce di GDM erano più frequentemente trattate con insulina (48 vs. 29%; p<0.01) ed avevano un controllo glicemico migliore rispetto alle donne con diagnosi tardiva (5.27±0.3 vs. 5.44±0.3%; p<0.05).

L'esecuzione dello screening precoce per il GDM nelle donne ad alto rischio, con conseguente diagnosi e trattamento precoce, nonostante determini un miglior controllo glicemico in gravidanza, non sembra migliorare

gli outcome materno-fetali a breve termine, restano però da valutare gli effetti a lungo termine sulla prole.

### ANDAMENTO DISTALE PROSSIMALE DELLE MODIFICAZIONI POSTURALI DELLA MANO E DEL PIEDE IN GIOVANI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 1

Iannone G<sup>1</sup>, Piccini B<sup>2</sup>, Capirchio L<sup>2</sup>, Sorelli M<sup>3</sup>, Toni S<sup>2</sup>, Francia P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Associazione Nazionale Indirizzo Motorio (ANIMO), Fermo; <sup>2</sup>Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; <sup>3</sup>Dipartimento di Ingegneria dell'informazione, Università degli Studi di Firenze; <sup>4</sup>Università degli Studi di Firenze

**Obiettivo.** Numerosi studi confermano come il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) possa ridurre la mobilità delle articolazioni della mano, del piede e della caviglia oltre a modificarne la postura, anche nel caso di giovani pazienti. Scopo principale di questo studio pilota era quello di investigare gli effetti del diabete sulla postura delle mani e dei piedi di giovani pazienti. **Metodo.** In 20 pazienti con T1DM: (M/F:11/9), età media 13,8±3,8 anni, BMI: 19,5±4,7 kg/m<sup>2</sup>, durata della malattia 4,6±3,6 anni, HbA1c media 8,2±1,2 % e 46 soggetti sani praticanti calcio (30 maschi) e danza classica (16 femmine), età media 12,6±2,1 anni, BMI: 18,9±2,6 kg/m<sup>2</sup>, sono state valutate: la postura della mano e del piede (analisi di immagini sul piano frontale del Prayer Sign Test (PST) e sagittale dell'arto inferiore con soggetto in decubito supino); la flessibilità del tronco (sit & reach test); la forza muscolare (hand grip) e lo stile di vita (IPAQ-C, IPAQ-A) oltre alla storia degli sport praticati (scheda specifica). **Risultati e Discussione.** L'analisi delle immagini delle mani e del PST ha evidenziato nei pazienti una maggiore estensione dell'articolazione metacarpofalangea (34,7±11,0° vs 18,6±8,5°; p<0,001) e una maggiore flessione della articolazione interfalangea prossimale (11,0±5,1° vs 0,4±9,8°; p<0,001). I pazienti hanno, inoltre, mostrato una maggiore inclinazione del V° osso metacarpale (42,4±11,2° vs 34,4±8,4°; p<0,005) oltre ad una minore inclinazione della falange prossimale del V° dito (4,9±6,0° vs 15,7±6,1°; p<0,001). La MA della caviglia nei giovani pazienti (127,3±33,7°) è risultata minore rispetto alle giovani danzatrici (155,8±10,3°; p<0,001) e analoga a quella dei calciatori (126,8±15,5°). **Conclusione.** I giovani pazienti con T1DM possono mostrare una anomala postura della mano oltre a una ri-

dotta mobilità articolare della caviglia. Rispetto all'andamento distale-proximale delle alterazioni posturali della mano il PST potrebbe ostacolare la valutazione di anomalie a carico dell'articolazione interfalangea distale. Lo sport praticato dai controlli può aver ostacolato la valutazione della presenza di un'anomala postura della caviglia nei pazienti.

### COMPLICANZE MICROVASCOLARI, EVENTI CARDIOVASCOLARI E MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE NEL DIABETE TIPO 1 (DMT1): 10 ANNI DI FOLLOW-UP

Garofolo M<sup>1</sup>, Francesconi P<sup>2</sup>, Gualdani E<sup>2</sup>, Giannarelli R<sup>1</sup>, Aragona M<sup>1</sup>, Lucchesi D<sup>1</sup>, Giusti L<sup>1</sup>, Sancho-Bornez V<sup>1</sup>, Miccoli R<sup>1</sup>, Del Prato S<sup>1</sup>, Penno G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; <sup>2</sup>Agenzia Regionale di Sanità, Regione Toscana, Firenze

Il DMT1 è gravato da un eccesso di mortalità e di eventi cardiovascolari (CV) rispetto alla popolazione generale. Lo screening delle complicanze microvascolari (CM) potrebbe migliorare la predizione del rischio. **Pazienti e Metodi.** La relazione tra presenza di retinopatia, nefropatia e neuropatia periferica, mortalità per tutte le cause ed eventi CV è stata valutata in 774 DMT1 seguiti per 10,6±2,5 anni. **Risultati.** La distribuzione delle CM era: assenti (CM-): 425 (54.9%); CM1: 250 (32.3%); CM2: 75 (9.7%); CM3: 24 (3.1%). Rispetto ai CM-, i CM1-3 avevano un peggior profilo di rischio CV con aumento progressivo di età, DD, BMI e WHR, PA, HbA1c e uricemia; l'eGFR (CKD-EPI) si riduceva e l'albuminuria aumentava (p<0.0001). Le frequenze di eventi CV e di EURODIAB score ≥20 aumentavano con CM: 1.6, 5.6, 17.3, 29.2% e, rispettivamente, 4.0, 14.4, 41.3, 79.2% (p<0.0001). Nei 10 anni di follow-up, 52 soggetti morivano (6.7%; 6.36 x 1000 persone/anno). La mortalità aumentava da CM- 1.9% a CM1 6.8% (HR: 3.7, 95% CI 1.6-8.7), CM2 14.7% (7.1, 2.8-17.7) e CM3 66.7% (45.6, 19.5-106.8; K-M, p<0.0001). Dopo correzione per fattori multipli di rischio, HR erano: CM1 2.1 (95% CI 0.8-5.8); CM2: 2.1 (0.8-5.1); CM3: 6.7 (2.3-20.0; p=0.001). Al follow-up, 49 soggetti avevano presentato almeno un evento CV maggiore (6.7%; 6.42 eventi x 1000 persone/anno). L'incidenza aumentava da CM- 2.2% a CM1 5.0% (HR: 2.3, 95% CI 1.0-5.4), CM2 26.8% (12.9, 5.5-28.5) e CM3 40.9% (29.3, 11.6-74.2.8; K-M, p<0.0001). Tale associazione risultava

significativa anche dopo correzione per multipli fattori: CM1 1.3 (95% CI 0.5-3.3); CM2: 3.7 (1.5-9.4); CM3: 7.3 (1.4-22.2;  $p < 0.0001$ ). Infine, 35 soggetti avevano presentato almeno un evento coronarico maggiore (4.8%, 4.54 eventi x 1000 persone/anno). L'incidenza aumentava da CM- 2.2% a CM1 2.5% (HR: 1.1, 95% CI 0.4-3.1), CM2 19.7% (9.1, 3.9-21.1) e CM3 27.3% (18.3, 6.5-51.8; K-M,  $p < 0.0001$ ). L'associazione rimaneva significativa anche dopo correzione per molteplici fattori di rischio CV convenzionali, con il più alto rischio nei CM3. **Conclusioni.** Il "microvascular burden" è predittore indipendente di eventi CV maggiori e mortalità per tutte le cause nel DM1.

### **IPOGLICEMIE NEL PAZIENTE DIABETICO: UN OSTACOLO INSORMONTABILE?**

Maccora C, Crisci I, Nigi L, Formichi C, Cataldo D, Guarino E, Fondelli C, Dotta F

UOC Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

**Introduzione.** Il diabete mellito è una malattia cronica che richiede continue attenzioni da parte del personale sanitario, soprattutto nell'ambito dell'educazione dei pazienti alla corretta autogestione della patologia per prevenire le complicanze acute e per ridurre il rischio di quelle croniche. Un altro aspetto fondamentale da considerare nella vita quotidiana dei pazienti è la comparsa e la gestione delle ipoglicemie causate dalle terapie farmacologiche. **Scopo.** Valutare la conoscenza e la modalità di gestione delle ipoglicemie in un campione di pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DM1) valutati tramite la somministrazione di un questionario. **Materiali e Metodi.** Il nostro campione è composto da 40 pazienti [21 M/19 F, età media  $34 \pm 17$  anni, (di cui 17 effettuano monitoraggio tramite Flash Glucose Monitoring e 11 terapia insulinica tramite infusione continua con microinfusore) con durata di malattia  $17,5 \pm 0,7$  anni. Tramite il questionario, venivano valutate le conoscenze basilari nutrizionali, la conoscenza delle ipoglicemie, sulla loro gestione e risoluzione, sulla loro frequenza e sintomatologia associata, sulle ipoglicemie severe e l'utilizzo del glucagone, sulla gestione della terapia in caso di ipoglicemia e delle attività quotidiane. **Risultati.** Il 97,5% dei pazienti ha avuto ipoglicemie dal momento della diagnosi della patologia diabetica. Il totale del nostro campione cono-

sce la sintomatologia correlata alle ipoglicemie e in modo particolare il 52,5% conosce correttamente il cut-off con cui si definisce l'ipoglicemia nel paziente diabetico. Nella popolazione esaminata, il 37,5% dei pazienti riferiva di aver avuto almeno una volta un episodio grave di ipoglicemia, per cui è stato necessario l'intervento di una terza persona. Il 57,5% del nostro campione sa cosa è la regola del 15 ma solo il 32,5% la sa applicare correttamente. Per quanto riguarda l'utilizzo del glucagone, l'85% sa di cosa si tratta e il 77,5% lo tiene effettivamente a casa. Infine, parlando di nutrizione, il 62,5% sa cosa sono i carboidrati e in che alimenti si trovano. **Conclusioni.** Dai nostri dati, emerge quindi che la maggior parte dei pazienti con DM1 ha sperimentato almeno una volta nella vita un episodio ipoglicemico, alcune volte anche grave. La maggior parte dei pazienti inoltre sa come affrontare la problematica, anche se nella pratica clinica non deve mancare a cadenza regolare l'esecuzione dell'educazione sanitaria per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie.

### **LA PATOLOGIA METABOLICA CHE NON TI ASPETTI**

Occhipinti M<sup>1</sup>, Sambuco L<sup>1</sup>, Nencioni C<sup>2</sup>, Perrone M<sup>1</sup>, Rizzo L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Diabetologia, Azienda USL Toscana SUD-EST, Grosseto;

<sup>2</sup>U.O.C. Malattie Infettive, Azienda USL Toscana SUD-EST, Grosseto

**Premessa e Scopo.** Il diabete mellito rappresenta una delle patologie metaboliche più complesse e diffuse. Tuttavia la frequenza della patologia ci spinge a renderla spesso la prima ed unica imputata in buona parte delle presentazioni cliniche complesse. Scopo di questo lavoro è condividere una presentazione di una patologia altrettanto nota, ma meno frequente nella nostra pratica quotidiana, da considerare per la diagnosi differenziale delle complicanze diabetologiche. **Caso.** AB è una donna di 55 anni, giunta presso il nostro reparto inviata dai colleghi di altro presidio ospedaliero limitrofo, con diagnosi di flemmone a carico del piede destro esteso fino alla caviglia in paziente diabetica. All'anamnesi patologica remota diabete tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti complicato con amaurosi OD per retinopatia diabetica, neuropatia periferica somatica; pregressa frattura tibiale arto inferiore destro con posizionamento di placca di stabilizzazione, pregressa amputazione metatarsale sinistra. All'ingresso in reparto si presentava lucida ed

orientata, apiretica. A carico dell'arto inferiore destro si evidenziava un quadro caratterizzato da iperemia, edema dorso-plantare esteso dalle dita alla caviglia. Presentava inoltre severa iperemia congiuntivale, iper-lacrimazione e visus ridotto in OS. Gli esami ematochimici mostravano HbA<sub>1c</sub> 85 mmol/mol, creatinina 0,75 mg/dl. PCR >19 mg/dl; leucociti  $9,07 \times 10^3$  (85,9% neutrofilo).

Veniva eseguito un drenaggio tempestivo del flemmone del piede destro con tuttavia una minima fuoriuscita di materiale purulento. Reperibili alla spremitura materiale biancastro, ad aspetto tofaceo. L'esame colturale sul prelievo di materiale profondo risultava positivo per *Staphylococcus aureus*. Al fine di escludere osteomielite sottostante, la Rx del piede e la TC (richiesta in alternativa alla RMN per la mancanza di informazione circa le proprietà paramagnetiche del fissatore interno a livello tibiale) mostrava diffuse ed avanzate alterazioni osteo-strutturali del mesopiede con massivi fenomeni litici a carico delle ossa del tarso e della porzione prossimale dei metatarsi; multiple nodularità presenti nel contesto delle parti molli perischeletriche a carico del IV e V dito ed estese calcificazioni vascolari. I colleghi oculisti impostavano terapia antibiotica a largo spettro per il quadro di episclerite oculare. Gli esami condotti sulla secrezione oculare risultavano tuttavia negativi per germi comuni e miceti. Nei giorni successivi osservavamo una minima riduzione dell'edema a carico dell'arto inferiore destro e nessun miglioramento del quadro oculare senza recupero del visus. Veniva richiesto il dosaggio dell'acido urico risultato pari a 21,1 mg/dl ed iniziata dunque terapia con colchicina e indometacina allopurinolo. Progressivamente il quadro a carico del piede destro andava incontro a una risoluzione dei segni locali dell'infiammazione pur persistendo le alterazioni osteo-strutturali del piede. Anche a carico dell'apparato oculare si assisteva alla risoluzione dell'iperemia e della secrezione ma non al recupero del visus. Tofi sono reperibili su mani, piedi con interessamento di tutte le articolazioni. A distanza di un anno il quadro radiologico risulta invariato. **Conclusioni.** Sebbene l'iperuricemia rappresenti una patologia metabolica ampiamente nota e frequente (1-2% della popolazione) le manifestazioni acute asintomatiche possono rendere difficile la diagnosi. In particolare sia la manifestazione oculare che quella a carico delle articolazioni del piede ben rientrano nella diagnosi differenziale con le complicanze da iperglicemia. La coesistenza della neuropatia

diabetica può portare ad una presentazione inusuale dell'attacco acuto di gotta, complicare la diagnosi differenziale rispetto all'artrite settica e/o all'artropatia di Charcot e rimanere misconosciuta quando un quadro infettivo coesiste.

#### **“FORSE NON SAI CHE...”. CAMPAGNA DI PREVENZIONE DEL DIABETE NELL'AREA LIVORNESE. SETTE ANNI DI ATTIVITÀ**

Pani G<sup>1</sup>, Orsini P<sup>1</sup>, Pancani F<sup>1</sup>, Lacaria E<sup>1</sup>, Turco A<sup>1</sup>, Nannipieri C<sup>1</sup>, Giuntoli S<sup>1</sup>, Di Cianni G<sup>1</sup>, Benigni A<sup>2</sup>, Tamberi L<sup>3</sup>, Mori Ubaldini P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Diabetologia e Malattie Metaboliche Asl Toscana Nord Ovest, PO Livorno; <sup>2</sup>A.G.D.A.L. Livorno; <sup>3</sup>A.G.D. Livorno; <sup>4</sup>Il Cerchio Blu Livorno Diabete

Campagne di informazione rivolte alla popolazione generale sono necessarie per prevenire lo sviluppo della malattia diabetica, la cui incidenza negli ultimi venti anni è più che raddoppiata.

A tal fine le Istituzioni sanitarie e comunali unitamente ad altri enti e associazioni di Livorno, hanno promosso fin dal 2010 un campagna di prevenzione del diabete denominata “Forse non sai che...”, condotta nel mese di novembre e ormai giunta alla sua VII edizione. Nel corso degli anni il progetto ha visto svolgere numerose iniziative:

- 7 incontri nelle scuole medie inferiori e 6 nelle scuole medie superiori che hanno coinvolto rispettivamente 1240 e 860 ragazzi; tali incontri sono stati effettuati da 32 operatori tra personale medico e infermieristico. Durante tali eventi sono stati somministrati 1270 questionari sulla corretta alimentazione.
- 9 incontri presso il centro sociale/Università della terza età che hanno visto la partecipazione di 455 persone e 23 operatori sanitari.
- 1117 controlli della glicemia su sangue capillare effettuati nelle farmacie comunali e private.
- 4040 controlli eseguiti durante le “giornate di valutazione del rischio diabete” che hanno portato a identificare 50 cittadini con diabete manifesto mai diagnosticato e 407 individui con alterazioni glicemiche; a tali eventi hanno partecipato 68 operatori sanitari tra personale medico e infermieristico.
- 13 convegni/corsi di formazione che hanno visto la presenza di 1235 persone.

- 7 “camminate sul lungomare” di Livorno, 6 flash show nelle piazze cittadine a cura di scuole di danza locali con illuminazione del Duomo, del Cisternone e dell'Accademia Navale di Livorno. A tutte le iniziative è stato dato ampio risalto da TV e giornali locali.

Sono state coinvolte in queste iniziative circa 20000 persone.

“Forse non sai che...” ha dimostrato che la condivisione di un progetto che vede insieme istituzioni, enti e associazioni operanti in ambito territoriale è un modello efficace e un'arma vincente per coinvolgere ed informare la popolazione generale sulla prevenzione della malattia diabetica.

### GRUPPO DI MIGLIORAMENTO PER I PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO TIPO 2 E BPCO

Scatena A<sup>1</sup>, Ragusa I<sup>1</sup>, Ranchelli A<sup>1</sup>, Biagini M<sup>2</sup>, Vivoli P<sup>2</sup>, Ricci L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Diabetologia - Ospedale San Donato, Arezzo (AV Toscana SUD-EST); <sup>2</sup>UOSd Pneumologia Territoriale, Arezzo (AV Toscana SUD-EST)

**Introduzione.** Nei pazienti con BPCO, il diabete mellito (DM) ha una prevalenza tra l'1,6 ed il 16%. La terapia farmacologica della BPCO è volta a ridurre i sintomi, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo, nonché il tasso di ricovero. Le linee guida più recenti indicano la necessità di preferire i nuovi broncodilatatori inalatori con scarsi effetti collaterali sistemici rispetto alle vecchie formulazioni e di limitare l'utilizzo degli steroidi inalatori alla terapia di associazione ma ancora una larga parte dei pazienti è in terapia con alte dosi di steroidi, con alto rischio di effetti collaterali sistemici. In caso di riacutizzazione le linee guida suggeriscono l'utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione e di steroidi sistemici per 5-7 giorni per migliorare la funzionalità polmonare (VEMS), l'ossigenazione e ridurre il tempo di recupero. Tali provvedimenti si associano di frequente ad accessi al PS per scompenso glicemico. **Scopo.** Identificare i pazienti con BPCO e DM2 ancora in terapia con vecchie formulazioni inalatorie ad alto contenuto steroideo. Identificare precocemente il diabete mellito in pazienti affetti da BPCO e fornire un percorso di rapida presa in carico per i pazienti diabetici con riacutizzazione di BPCO, che necessitano di terapia steroidea ad alti dosaggi. **Materiali e Meto-**

**di.** Fornire agli pneumologi una strategia d'azione per la diagnosi di DM2 e ai diabetologi per il riconoscimento dei pazienti non in adeguata terapia per la BPCO. Creare un percorso bidirezionale specialistico per i pazienti affetti da BPCO e diabete mellito con una codifica di priorità in base alla terapia diabetologica, pneumologica e al grado di compenso metabolico (priorità più alta per DM2 in corso di riacutizzazione bronchiale entro 24-48h dall'inizio dello steroide ad alte dosi). **Conclusioni.** Il progetto pilota rappresenta un'innovazione nella nostra realtà, sensibilizzando specialisti di ambiti diversi su patologie croniche spesso concomitanti. I dati del progetto saranno raccolti e analizzati.

## XX Riunione scientifica annuale regionale SID-AMD, Regione Sardegna 30 novembre-1 dicembre 2018, Alghero

### Diabete: una patologia complessa a valenza multidisciplinare

#### COMUNICAZIONI ORALI

##### USO DI UN MODELLO MURINO TRANSGENICO HLA-DR3, DQ2 PER L'IDENTIFICAZIONE DI PEPTIDI IMMUNODOMINANTI DI AUTOANTIGENI PANCREATICI

Simbula M<sup>2</sup>, Manchinu F<sup>2</sup>, Schirru E<sup>1</sup>, Caria C<sup>2</sup>, Marongiu MF<sup>2</sup>, Meloni A<sup>2</sup>, Rossino R<sup>1</sup>, Piludu M<sup>1</sup>, Cucca F<sup>2</sup>, Congia M<sup>2</sup>, Muntoni S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Cagliari; <sup>2</sup>Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (CNR, Monserrato - Cagliari)

La popolazione sarda ha una delle incidenze più alte al mondo di diabete mellito autoimmune (T1D) (38/100.000 con insorgenza tra 0-14 anni) cui sono associate basso grado di eterogeneità genetica e alta frequenza dell'aplotipo HLA- DR3, DQ2. Questo aplotipo HLA conferisce un alto rischio non solo per il T1D, ma anche per altre malattie autoimmuni quali morbo celiaco e sclerosi multipla.

**Obiettivi.** I) Identificazione degli epitopi immunodominanti (riconosciuti dalle cellule T) degli autoantigeni pancreatici, attraverso l'immunizzazione di modelli murini transgenici HLA- DR3, DQ2 con questi autoantigeni, come la preproinsulina (PPI) e la glutammato carbossilasi (GAD65), al fine di isolare ibridomi T cellulari specifici. II) Sintesi di varianti peptidiche di questi epitopi in grado di legare la molecola HLA di classe II senza indurre l'attivazione delle cellule T. **Materiali e Metodi.**

Animali tripli transgenici, HLA- DR3-DQ2, CD4 umano e knockout (KO) per le molecole murine di classe II IA, in background NOD (non obese diabetic mice), verranno immunizzati con gli autoantigeni umani PPI e GAD65 in modo da generare cellule T antigene specifiche. Queste cellule saranno fuse con la linea cellulare murina BW5147 per produrre ibridomi T cellulari. Le specifiche risposte delle cellule T verranno identificate stimolando l'ibridoma con peptidi sovrapposti della PPI e della GAD65 attraverso la quantizzazione dell'IL-2 prodotta. La PPI e la GAD65 saranno sintetizzate in vitro, purificate e quantificate in modo da immunizzare ciascun animale con 100 ug di antigene. Il pepsan dei peptidi sovrapposti verrà acquistato dalla Alphalyse Company. **Risultati.** Con l'obiettivo di migliorare la risposta delle cellule T e di generare un ibridoma T cellulare antigene specifico, l'animale transgenico HLA- DR3-DQ2, inizialmente ottenuto nel background C57BL/6, è stato incrociato con un modello murino KO per l'MHC di classe II murina, CD4 umano positivo, in background NOD. Questi animali sono ora disponibili per l'immunizzazione poiché possiedono il background di autoimmunità del topo NOD (i topi di questo ceppo sviluppano spontaneamente una patologia con caratteristiche molto simili al T1DM umano) in assenza delle molecole di classe II murine. Al momento una colonia di questi animali viene mantenuta nel nostro stabulario. Inoltre è stato costruito il vettore di espressione per la produzione in vitro delle proteine PPI e GAD65. **Con-**

**clusioni.** Con il presente studio ci proponiamo di identificare la porzione più immunogenica degli autoantigeni pancreatici PPI e GAD65, presentata dalle molecole HLA DR3 e HLA DQ2. Questa informazione potrebbe essere utilizzata per costruire varianti peptidiche in grado di legare le molecole HLA di classe II diabetogeniche senza indurre l'attivazione delle cellule T, fornendo un possibile peptide per un vaccino per il diabete di tipo 1.

*Bibliografia:* Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A, Ciampalini P, Multari G, Suppa MA, Matteoli MC, Lucentini L, Sebastiani LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini B, Muntoni S. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 1997 Jan 18; 349(9046): 160-2.

Congia M, Patel S, Cope AP, De Virgiliis S, Sonderstrup G. T cell epitopes of insulin defined in HLA-DR4 transgenic mice are derived from preproinsulin and proinsulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3833-8, 1998.

Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 32: 457-67, 2010.

Patel SD, Cope AP, Congia M, Chen TT, Kim E, Fugger L, et al. Identification of immunodominant T cell epitopes of human glutamic acid decarboxylase 65 by using HLA-DR(alpha1\*0101,beta1\*0401) transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 8082-7, 1997.

## ALTA PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI MORFOMETRICHE IN UNA COORTE DI SOGGETTI SARDI CON DIABETE MELLITO TIPO 2

Boi A, Salcuni AS, Cossu E

*Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, Presidio di Monserrato*

**Introduzione.** Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è associato con un aumentato rischio fratturativo, ma la prevenzione e lo screening delle fratture non sono una priorità nella valutazione delle complicanze del DMT2. **Obiettivo.** Valutare, in una coorte di soggetti sardi affetti da DMT2, la presenza di osteoporosi, analizzando la densità minerale ossea (BMD), la prevalenza di fratture morfometriche vertebrali (VMfx) asintomatiche e ricercare quali parametri si associno al rischio di VMfx. **Risultati.** Abbiamo arruolato 102 DMT2 (75F, 28M), con età media di 69±8 anni, durata di malattia di 9±7 anni e discreto grado

di compenso glicometabolico sulla base della media dell'HbA1c degli ultimi due anni (6.8±0.9). La valutazione della BMD mostra la presenza di osteoporosi in 39 su 102 soggetti (38%). La valutazione delle fratture asintomatiche, mediante analisi di morfometria vertebrale, mostra la presenza di VMfx nel 64% (65 su 102 soggetti) ed evidenza di fratture multiple nel 69% di essi. L'unico parametro che è risultato associarsi al rischio di frattura è stato il compenso glicemico inteso come la media dell'HbA1c degli ultimi due anni ( $p < 0.03$ ), mentre nessuna correlazione è stata trovata con la durata di malattia, le complicanze croniche del diabete e parametri di metabolismo fosfo-calcico. **Conclusioni.** I dati preliminari del nostro studio mostrano come l'osteoporosi sia una complicanza frequentemente osservata nel paziente diabetico e andrebbe valutata routinariamente come complicanza cronica. In considerazione dell'alta prevalenza di fratture asintomatiche sarebbe inoltre utile associare sempre alla BMD lo studio morfometrico vertebrale.

## INTERVENTO SULLO STILE DI VITA IN PAZIENTI CON OBESITÀ E SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO (OSAS)

Boi A<sup>1</sup>, Contis M<sup>1</sup>, Collu G<sup>1</sup>, Sanna U<sup>1</sup>, Pisanu S<sup>2</sup>, Casula E<sup>2</sup>, Loi E<sup>1</sup>, Puligheddu M<sup>1</sup>, Loviselli A<sup>1</sup>, Velluzzi F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze biomediche, Università degli Studi di Cagliari

Scopo del lavoro, inserito in uno studio sulle relazioni tra obesità e disturbi del sonno, è quello di valutare l'efficacia di un intervento multidisciplinare di modifica dello stile di vita, in pazienti con obesità e OSAS. Il campione studiato finora è costituito da 12 pazienti (5 M, 7 F), di età media di 51±7 anni, sottoposti ad una valutazione multidisciplinare (clinica, antropometrica, motoria, nutrizionale e della qualità della vita), al momento della prima osservazione ambulatoriale (To) e dopo 12 mesi dall'inizio di un programma di intervento nutrizionale-motorio individualizzato (T1). Al confronto T1-To, si è osservato un miglioramento di tutti i parametri antropometrici e clinici, significativo per il peso corporeo, il BMI, la FFM, la CA, la CC e soprattutto per il punteggio relativo al grado di sonnolenza diurna, ESS, che ha presentato una riduzione del valore medio ( $p = 0,001$ ), nonché dei valori indi-

viduali. Per quanto riguarda lo stile di vita, si è rilevata una riduzione significativa dell'introito calorico medio giornaliero ( $p=0,04$ ), dell'apporto di colesterolo ( $p=0,04$ ), un aumento significativo dell'aderenza alla dieta mediterranea ( $p=0,001$ ) e del dispendio energetico settimanale ( $p=0,008$ ). La composizione percentuale in macronutrienti e l'apporto giornaliero di fibre, benché migliorati non hanno raggiunto valori significativi. Infine la valutazione della qualità della vita attraverso l'SF-36 ha mostrato un miglioramento di diverse scale, significativo per quelle relative all'Attività Fisica e alle Attività Sociali. I nostri risultati ancora preliminari, confermano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita nel trattamento dell'obesità e delle sue comorbidità. Relativamente all'O-SAS, la significativa riduzione del punteggio ottenuto con il questionario ESS, in attesa della conferma polisonnografica, suggerisce che il trattamento nutrizionale e motorio individualizzato costituisce un supporto e forse in qualche caso un'alternativa al trattamento "gold standard" con CPAP. Il miglioramento della qualità della vita potrebbe essere un fattore di rinforzo motivazionale nei confronti dell'aderenza al programma terapeutico.

#### VALUTAZIONE ANTICORPALE, TIROIDEA E SCREENING METABOLICO LONGITUDINALE IN FAMILIARI DI DIABETICI TIPO 1

Satta C<sup>1</sup>, Incani M<sup>1</sup>, Serafini C<sup>1</sup>, Rodia R<sup>1</sup>, Meloni P<sup>1</sup>, Soro M<sup>3</sup>, Frongia AP<sup>4</sup>, Ricciardi MR<sup>4</sup>, Ripoli C<sup>5</sup>, Taberlet A<sup>1</sup>, Mariotti S<sup>1</sup>, Baroni MG<sup>2</sup>, Cossu E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; <sup>3</sup>Pediatria Ospedale Oristano; <sup>4</sup>Pediatria Ospedale Brotzu Cagliari; <sup>5</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale Microcitemico, Cagliari

**Introduzione.** Il diabete mellito tipo 1 (DMT1) è una malattia multifattoriale. I familiari di I grado (First degree relatives - FDR) dei diabetici condividono con loro parte del "background" genetico e ambientale. Il DMT1 può associarsi anche ad altre patologie autoimmuni. **Scopo.** Considerando l'incidenza di DMT1 in Sardegna abbiamo valutato la prevalenza degli anticorpi contro la beta cellula (AbDM) nei FDR di diabetici sardi ed il follow-up glicometabolico dei parenti AbDM+. Considerato poi che nella popolazione sarda vi è una prevalenza di anticorpi contro

gli antigeni tiroidei (AbTir) di circa il 16% abbiamo voluto dosarli in 99 FDR. **Materiali e Metodi.** Sono stati screenati 538 FDR dosando GADA, IA2-A, IAA e ZnT8-A. I soggetti AbDM+ hanno eseguito poi curva da carico di glucosio (OGTT). Sono stati poi prelevati per AbTg e AbTPO 99 familiari. **Risultati.** Dei soggetti studiati 60/538 (11.5%) sono risultati positivi ad almeno un AbDM; di questi 54 hanno eseguito OGTT. Al follow-up 11 sono diventati diabetici (20.3%) e 10 hanno presentato altre alterazioni glucidiche. Gli FDR che hanno sviluppato DM erano positivi per più di un AbDM; la presenza di 2 o più AbDM ha un certo impatto sulla comparsa di malattia ( $p<0.001$ ), con un intervallo di tempo nella comparsa di  $28.8\pm 24.7$  mesi. Dei 99 soggetti studiati per AbTir, di cui 55 positivi per AbDT1 (55,6%) e 44 negativi (44,4%), 48 (48,5% della popolazione) sono risultati positivi ad almeno un AbTir. La prevalenza di AbTir nei soggetti AbDM+ è del 50,9% (28/55), mentre nei soggetti AbDM- del 45,5% (20/44). Non è stata osservata differenza statisticamente significativa nella prevalenza di AbTir in relazione alla presenza/assenza di AbDM. **Conclusioni.** Lo studio ha dimostrato un'elevata prevalenza di autoimmunità  $\beta$ -cellulare nei FDR di diabetici sardi, paragonabile a quanto osservato in Finlandia. Un rischio maggiore di sviluppare DMT1 è stato osservato in FDR che presentavano 2 o più AbDM. La parentela di I grado con un diabetico tipo 1 aumenterebbe il rischio di sviluppare AbTir; rispetto alla prevalenza anticorpale osservata nella popolazione sarda, la prevalenza tra i parenti risulta essere elevata (48,5%).

#### PREVALENZA DI ALTERAZIONI GLICEMICHE IN DONNE SARDE CON PREGRESSO GDM ED AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA

Belfiori E<sup>2</sup>, Incani M<sup>2</sup>, Pani MG<sup>2</sup>, Gattu G<sup>2</sup>, Satta C<sup>2</sup>, Baroni MG<sup>3</sup>, Cossu E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, PO Duilio Casula, Monserrato, AOU Cagliari; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

**Background.** Il diabete gestazionale (GDM) è il disturbo di più frequente riscontro in gravidanza e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete nel postpartum. La prevalenza del GDM varia tra il 2 ed il 17% a seconda del background genetico e della popolazione in

studio. Una piccola percentuale delle pz. GDM (circa il 10%) presenta una forma autoimmune. **Obiettivi.** Stabilire la prevalenza ed individuare eventuali fattori predittivi di autoimmunità diabete-relata in una popolazione di donne sarde affette da GDM. Inoltre, attraverso un follow-up post-gravidico, valutare la prevalenza di alterazioni glicemiche in funzione dello status autoimmunitario diabete-specifico. **Metodi.** Sono state reclutate 125 donne affette da GDM. I dati clinici e gli outcome della gravidanza sono stati ottenuti mediante colloquio clinico o recall telefonico. Gli anticorpi GADA, IA2-A, IAA, ZnT8-A sono stati dosati sull'intera popolazione al baseline e, nelle donne anticorpo-positive, al momento del follow-up. **Risultati.** La prevalenza globale di autoimmunità è stata del 6,4% (8/125). Non sono state individuate caratteristiche fenotipiche predittive di GDM autoimmune per quanto riguarda: età, BMI, familiarità per diabete mellito, presenza di altre patologie autoimmuni e terapia insulinica. I dati preliminari relativi alle 64 pz. che hanno aderito al follow-up evidenziano una differenza statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) tra le due popolazioni di gestanti con positività e, rispettivamente, negatività agli autoanticorpi per quanto concerne lo sviluppo di alterazioni del metabolismo glucidico (IFG, IGT, DM) nel post-gravidanza. **Conclusioni.** La prevalenza di autoimmunità diabete-relata nella nostra popolazione di donne sarde affette da GDM non discorda da quelle rilevate in altri studi in riferimento alla popolazione italiana. Non si sono evidenziate caratteristiche fenotipiche in grado di predire l'insorgenza di forme autoimmuni di GDM, tuttavia la positività autoanticorpale diabete-specifica correla in maniera statisticamente significativa con un maggior rischio di sviluppare alterazioni del metabolismo glucidico successivamente alla gravidanza.

#### **DIABETE TIPO 1 ED EPATITE AUTOIMMUNE IN GRAVIDANZA: OUTCOME OSTETRICO**

Puggioni GF, Boi M, Urrai L, Zoccheddu S<sup>1</sup>, Madau G, Succu AO, Clausi C<sup>2</sup>

*Patologia Ostetrica, UOC Ostetricia e Ginecologia, <sup>1</sup>Diabete in gravidanza, UOC Diabetologia e malattie metaboliche, Ospedale S. Martino, Oristano, AT5 Sardegna*

**Introduzione e Scopo.** Le donne in età fertile affette da epatite autoimmune (AIH) hanno oggi la possibilità

di diventare madri e affrontare una gravidanza. Tuttavia la progressione della malattia in gravidanza non è ancora ben chiarita. Sono riportati casi con esito infuosto a causa dello svilupparsi di complicanze severe come eventi tromboembolici, disordini infiammatori e attivazione del sistema autoimmune. È rara l'associazione in gravidanza di AIH con il diabete tipo 1 (DMT1). Obiettivo di questo lavoro è stabilire l'outcome della gravidanza nell'AIH associata a DMT1. Descriviamo un caso seguito dal nostro team in cui coesistevano DMT1 e AIH in gravidanza. **Descrizione del caso.** Si tratta di una donna di 35 anni affetta da DMT1 dall'età di 13 anni, retinopatia preproliferante già trattata con laser, nefropatia diabetica incipiente, tiroidite di Hashimoto e AIH tipo 1. È stata effettuata una stretta sorveglianza del benessere fetale con l'obiettivo di escludere complicanze materne che avrebbero potuto compromettere l'esito gestazionale. Durante il corso della gestazione la patologia autoimmune non ha mostrato esacerbazioni. Non si sono verificate complicanze materne e la retinopatia non ha subito ulteriore evoluzione. La paziente è stata trattata con azatioprina e prednisone per la terapia dell'AIH. Dal primo trimestre è stata aggiunta metildopa per trattare l'ipertensione arteriosa. Si è riscontrata una notevole instabilità glicemica nella prima parte della gestazione e questo ha richiesto una modulazione della terapia insulinica. Il parto è stato indotto mediante l'utilizzo delle prostaglandine per via vaginale alla 38<sup>a</sup> settimana completa di gestazione con nascita di un neonato di sesso maschile di 2860 grammi in buono stato di salute. **Conclusioni.** AIH è una patologia del fegato che interessa primariamente le donne e molte di loro si ammalano durante l'età fertile. Pochi report sono reperibili in letteratura sull'esito della gravidanza in donne affette sia da AIH che da DMT1. La gravidanza e il parto in donne con DMT1 associato a AIH appaiono sicuri a patto che la gravidanza stessa sia seguita meticolosamente da parte di un team multispecialistico.

#### **QUALITÀ E APPROPRIATEZZA ASSISTENZIALE NEL DIABETE IN GRAVIDANZA**

Puggioni GF, Urrai L, Boi M, Zoccheddu S<sup>1</sup>, Madau G, Succu AO, Clausi C<sup>2</sup>

*Patologia Ostetrica, UOC Ostetricia e Ginecologia, <sup>1</sup>Diabete in gravidanza, UOC Diabetologia e malattie metaboliche, Ospedale S. Martino, Oristano, AT5 Sardegna*

**Introduzione e Scopo.** Si riscontra una certa mancanza di consenso internazionale e sotto diversi aspetti anche nazionale, sul management del diabete in gravidanza, in particolare del diabete gestazionale. Una survey britannica del 2003 indicava che gli outcome gestazionali per le donne con diabete tipo 1 e 2 erano subottimali e recenti survey sempre inglesi suggeriscono un non miglioramento significativo degli esiti. Inoltre sia a livello internazionale che anche nazionale la stessa qualità delle cure per le donne con diabete è variabile. Scopo di questo lavoro è quello di capire come e realizzare un miglioramento dell'assistenza e dell'appropriatezza nelle cure della donna in gravidanza con diabete. **Metodi.** Siamo partiti alcuni anni fa considerando le distanze e i vuoti tra le conoscenze culturali e l'agire medico delle nostre rispettive discipline. Abbiamo condotto delle discussioni anche sotto forma di audit su alcuni casi campione di gestione non appropriata arrivando alla chiarificazione delle misure per elevare i livelli assistenziali nella donna in gravidanza con diabete. **Risultati.** Uno dei risultati più evidenti è la possibilità di erogare l'assistenza specialistica da parte del team nello stesso lasso temporale utilizzando un percorso condiviso. Le criticità maggiori erano legate al timing del parto, alla terapia insulinica, alla supplementazione con folati, alla terapia con aspirina nel DMT1 per la profilassi della preeclampsia. Abbiamo anche adottato modelli univoci per la stima dell'accrescimento fetale e implementato i criteri per la sorveglianza materno-fetale. **Conclusioni.** Riteniamo che il riferimento ad un'unica linea guida internazionale largamente condivisa anche se non universalmente adottata sia la base per migliorare l'appropriatezza degli interventi sanitari sul tema del diabete in gravidanza. Nella nostra esperienza un ruolo chiave nel miglioramento è stato la rivalutazione del team che assiste la donna in gravidanza e nel salvaguardare la specificità ostetrica e perinatale, consentendo anche quel travaso di esperienze e di cultura specialistica da cui non si può prescindere per una moderna assistenza della donna in gravidanza con diabete.

**PUÒ IL TEATRO, APPARENTEMENTE COSÌ LONTANO DAL MONDO SCIENTIFICO, DIVENTARE PARTE INTE-**

**GRANTE DI UN PROCESSO CURATIVO MULTIDISCIPLINARE? ... UN LIBRO NE PARLA...**

**IL TEATRO DEL VISSUTO PER UN NUOVO ACCOMPAGNAMENTO DEI PAZIENTI**

Lo staff\* medico-teatrale del Teatro del Vissuto a Cagliari: Luciano Carboni, Maria Pia Turco, Rita Atzeri, Fausto Siddi, Daniela Spissu, Monica Marcias, Roberto Lamonica

\*Associazione per il Diabete e le Cronicità, Cagliari

Da 15 anni questo teatro (TdV) innovativo e originale fa emergere ed evolvere il vissuto silenzioso, pesante, doloroso e spesso paralizzante di malati cronici, medici, operatori sanitari, sociali e umanitari, e anche educatori e formatori. Si propone laddove alberga *l'insoddisfazione (terapeutica)*.

Nato per intuito e volontà di Jean-Philippe Assal, padre in Europa dell'educazione terapeutica, si è poi diffuso nel mondo: oggi è attività mensile in diabetologia nella sua Ginevra, a Parigi (Sampitriere) e Antananarive. A Cagliari oggi Luciano Carboni e Maria Pia Turco, inizialmente accompagnati e tuttora supportati da Jean-Philippe, coordinano uno staff medico-teatrale di TdV tutto sardo, con continuità dal 2010, trenta edizioni, una sede stabile e un follow-up importante per numerosità e per risultati a lungo termine. Ora un libro ne parla. Partiti dal diabete, sono approdati in altri mondi della cronicità: Parkinson, sclerosi multipla, obesità, disturbi del comportamento alimentare..., cancro... e anche l'età che avanza... "Abbiamo 'scoperto' il vissuto!"... "influenza la vita e, nella malattia, il trattamento: influenza chi ha necessità di applicarlo e chi trattamento propone...". Ha influenze negative, a volte paralizzanti, quel vissuto che resta nascosto, quello occultato e occasionalmente e inopportuno risvegliato dalle quotidianità. Troppe energie si consumano per ricondurlo al suo silenzio o tenerlo nell'oscurità. Poche così ne restano per dare impulso alla vita, per la realizzazione di sé e, se c'è malattia, per quella "presa in cura" che dipende da noi. Il TdV: tre giorni successivi dove sei partecipanti - che non recitano e in assenza di pubblico - hanno a disposizione un teatro tutto per sé e uno staff medico-teatrale dedito a permettere che quel vissuto emerga, venga espresso, diventi l'opera d'arte che la messa in scena consente, venga condiviso e "si trasformi"; rimane su quel palcoscenico tutta l'emotività che lo caratterizzava e si libera così quell'energia che

si rende disponibile per una ripartenza, per la cura di sé e... per la vita.

In tre giorni!

Potenza di medicina, teatro, arte, educazione, cura ...e della loro contaminazione reciproca.

## POSTER

### MICROBIOTA INTESTINALE E OBESITÀ: STUDIO DI UN CAMPIONE DI PAZIENTI DIET-FREE

Pisanu S<sup>2</sup>, Casula E<sup>2</sup>, Deledda A<sup>1</sup>, Sale F<sup>1</sup>, Cois C<sup>1</sup>, Boi A<sup>1</sup>, Palmas V<sup>2</sup>, Loi E<sup>1</sup>, Manzin A<sup>1</sup>, Loviselli A<sup>1</sup>, Velluzzi F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Cagliari

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di caratterizzare il microbiota intestinale (GM), attraverso la raccolta dei campioni fecali, in 18 individui obesi adulti (BMI=35.4±5.3), 10 dei quali affetti da sindrome metabolica e che al momento del reclutamento non seguivano alcun programma nutrizionale specifico da almeno dodici mesi (diet-free, DF), e in 10 soggetti normopeso sani come controllo (NW; BMI=22.2±2.0), tutti di sesso femminile. Inoltre, in 10/18 pazienti DF, abbiamo confrontato la composizione del GM prima e dopo tre mesi di un trattamento multidisciplinare, comprendente un programma nutrizionale personalizzato. Le librerie genomiche sono state generate utilizzando primers specifici per le regioni V3 e V4 dell'RNA ribosomiale 16S e il kit Nextera XT index (Illumina, inc.). I campioni sono stati sequenziati e analizzati con la piattaforma Illumina MiSeq, la 16S metagenomics app e il MiSeq Reporter software. Nei pazienti obesi DF, si sono osservati un aumento del phylum *Chloroflexy* e una riduzione dei phyla *Cyanobacteria* e *Verrucomicrobia*, un aumento di *Prevotellaceae* e *Prevotella* e una riduzione dei generi *Flavobacterium*, *Lachnospira*, *Clostridium* e *Alkaliphilus*. Inoltre, nei pazienti DF, sono risultate più abbondanti le specie *Akkermansia muciniphila*, *Bacterioides plebeius* e *Bifidobacterium longum*, e ridotte le specie *Roseburia faecis*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Alkaliphilus crotonatoxidans*, *Parabacteriodes merdae*, *Blautia coccoides* e diverse *Bacterioides* spp. Dopo il trattamento, abbiamo rilevato una riduzione del phylum *Actinobacteria*, della famiglia *Bifidobacteriaceae* e del genere *Bifidobacterium* e un aumento della famiglia

*Clostridiaceae*, mentre non è risultata significativa la riduzione del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*, così come non è emersa alcuna correlazione significativa tra le variazioni del microbiota e quelle dei parametri antropometrici. I pazienti obesi DF presentavano un aumento di batteri produttori di acidi grassi a catena corta e/o proinfiammatori. I risultati mostrati sono ancora preliminari e saranno implementati con l'ampliamento della casistica e il prolungamento del follow-up.

### DIABETE MELLITO TIPO 1 E NEUROPATIA AUTONOMA: VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI

Serafini C<sup>1</sup>, Bulla JS<sup>1</sup>, Pani MG<sup>1</sup>, Incani M<sup>1</sup>, Baroni MG<sup>2</sup>, Cossu E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

**Background.** Si definisce neuropatia autonomia cardiovascolare (CAN) un'alterazione del controllo autonomico del sistema cardiovascolare, in assenza di altre cause. Le manifestazioni cliniche possono essere intermittenti; le principali sono la tachicardia a riposo, l'intolleranza all'esercizio fisico e l'ipotensione ortostatica. La diagnosi richiede oltre alla valutazione clinica l'uso dei test cardiovascolari (CV): Deep breathing, Lying to standing, Manovra di Valsalva e test dell'ipotensione ortostatica. Inoltre, possono essere d'aiuto il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) e la variabilità di frequenza cardiaca (HRV). Scopo del presente studio è stato valutare le possibili alterazioni cardiologiche precoci associate alla CAN. **Materiali e Metodi.** 40 pazienti sardi affetti da T1DM, afferenti all'ambulatorio di Diabetologia del Policlinico Duilio Casula di Monserrato, hanno effettuato test CV per la diagnosi di CAN, ECG Holter, ABPM.

**Risultati.** All'analisi dell'HRV abbiamo osservato differenze statisticamente significative nel Total Spectral Power (TSP), LF e HF all'analisi nel dominio di frequenza. È emersa una riduzione del TSP nei pazienti con CAN (p<0,05), rilevata in maniera più evidente nelle ore notturne (p<0,01). Nella valutazione del ABPM abbiamo evidenziato una differenza significativa nella pressione arteriosa (PA) media, sia sistolica che diastolica, soprat-

tutto nelle rilevazioni pressorie notturne ( $p < 0,05$ ). **Conclusioni.** Il TSP è un indice globale di funzione autonoma; ciò suggerisce la presenza di una compromissione dell'intero sistema nervoso autonomo. La variazione dei valori di PA sistolica tra le ore diurne e notturne si è rivelata ridotta negli affetti da CAN, evidenziando una ridotta variazione circadiana della PA, suggerendo un ruolo della neuropatia nel favorire il fenomeno del non-dipping. La CAN nei pazienti T1DM ha un effetto negativo sulla funzione cardiovascolare. Il riconoscimento di tale condizione può avere un impatto sulla prognosi: è stato osservato che piccole differenze pressorie tra giorno e notte si associano ad un rischio maggiore di complicanze cardiovascolari e di danni ad altri organi.

#### **DIABETE MELLITO (DM) E AUTOIMMUNITÀ: RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI TRASPORTATORE DELLO ZINCO (ZNT8AB). STUDIO IN UNA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO**

Marini G<sup>2</sup>, Incani M<sup>2</sup>, Bulla JS<sup>2</sup>, Serafini C<sup>2</sup>, Cossu E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, PO Duilio Casula, Monserrato, AOU Cagliari; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

**Introduzione.** Il DM è una patologia multifattoriale che necessita di test precisi per la diagnosi differenziale. Un test ideale discrimina con certezza i malati dai sani e, quando ciò non avviene come nel caso delle variabili continue e quindi anche degli anticorpi (Ab) contro la  $\beta$ -cellula, è utile calcolare il grado di incertezza della classificazione. Attualmente vengono utilizzati come marcatori gli Ab rivolti verso la decarbossilasi dell'acido glutammico, l'insulina, la tirosina-fosfatasi e ZnT8. **Scopo.** Valutare l'accuratezza diagnostica del metodo per il dosaggio di ZnT8Ab, determinare un valore di riferimento ottimale e stimarne il ruolo come marcatore in una popolazione a rischio per DMT1. **Materiali e Metodi.** Sono stati studiati 390 soggetti sardi (UOC di Endocrinologia e Diabetologia dell'AOU Cagliari): 130 DMT1 e 260 controlli (OCTT normale, non autoimmunità e familiarità per DMT1). Per determinare la concentrazione sierica degli ZnT8Ab è stata utilizzata la metodica ELISA (RSR Limited, Cardiff, UK; v.n. <15 u/ml, borderline: 10-15 u/ml). L'Osservatorio Epidemiologico Sardo ha stimato una prevalenza del 10% di DMT1 tra la popolazione totale dia-

betica e 0,58% nella popolazione totale. È stata costruita una curva ROC con un approccio di tipo bayesiano, che tiene conto della prevalenza della patologia (probabilità per-test) e riduce il rischio di falsi positivi. **Risultati.** Tra i DMT1 la positività per ZnT8Ab, singola e/o combinata, è 56,1%, mentre tra i controlli la positività singola è 1,5%. La validità delle presunzioni fatte nell'impostazione pratica spiega l'utilità di un determinato approccio per la determinazione di un cut-off di riferimento e rende alcuni metodi preferibili rispetto ad altri. I risultati di questo studio propongono un cut-off di >32 u/ml, che massimizza la specificità (100%) a discapito di una più bassa sensibilità (48,46%). **Conclusioni.** È stata valutata la performance diagnostica degli ZnT8Ab in un'ampia casistica di DMT1 in Sardegna. A nostra conoscenza questo studio è il primo che valuta la performance diagnostica del ZnT8A con l'analisi ROC, uno dei capisaldi della standardizzazione delle tecniche di laboratorio.